

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	JARDIANZ® DUO 5 mg/ 850 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por 6 blísteres de AL/PVC/PCTFEC  con 10 tabletas recubiertas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1. BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim AM Rhein, Alemania. Producto terminado. 2. BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., Ciudad de México, México. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-064-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	5 de mayo de 2017.
<b>Composición:</b>	Cada tableta recubierta contiene:
Empagliflozina	5,0 mg
Clorhidrato de metformina	850,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

JARDIANZ® DUO es una combinación de empagliflozina y clorhidrato de metformina indicada como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

La empagliflozina está indicada para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

### Contraindicaciones:

JARDIANZ® DUO está contraindicado en pacientes con:

Insuficiencia renal grave (TFGe menor de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), enfermedad renal en etapa terminal o diálisis.

Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética.

Hipersensibilidad a la empagliflozina, la metformina o cualquiera de los excipientes en JARDIANZ® DUO, se han producido reacciones como angioedema

**Precauciones:**

## Limitaciones de uso

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

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

## Acidosis láctica

Ha habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina, incluidos casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia; sin embargo, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes han ocurrido con acidosis severa. La acidosis láctica asociada a metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (> 5 mmol/litro), acidosis por anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), y un aumento de la relación lactato: piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente > 5 µg/mL. La metformina disminuye la absorción hepática de lactato, lo que aumenta los niveles de lactato en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada con metformina, las medidas generales de apoyo deben instituirse rápidamente en un hospital, junto con la interrupción inmediata de JARDIANZ® DUO. En pacientes tratados con JARDIANZ® DUO con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (el clorhidrato de metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 mL/minuto en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha provocado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Informe a los pacientes y a sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y, si se presentan estos síntomas, indíqueles que suspendan la JARDIANZ® DUO e informen estos síntomas a su proveedor de atención médica. Para cada uno de los factores de riesgo conocidos y posibles para la acidosis láctica asociada a metformina, a continuación, se proporcionan recomendaciones para reducir el riesgo y manejar la acidosis láctica asociada a metformina:

**Insuficiencia renal:** los casos de acidosis láctica asociados a metformina posteriores a la comercialización ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque la metformina se excreta sustancialmente por los riñones. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente incluyen.

Antes de iniciar JARDIANZ® DUO, obtenga una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).

JARDIANZ® DUO está contraindicado en pacientes con un TFGe inferior a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Obtenga un eGFR al menos anualmente en todos los pacientes que toman JARDIANZ® DUO. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, Ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

**Interacciones farmacológicas:** el uso concomitante de JARDIANZ® DUO con medicamentos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, provocan cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina. Por lo tanto, considere un monitoreo más frecuente de los pacientes.

65 años o más: el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Estudios radiológicos con contraste: La administración de agentes de contraste yodados intravasculares en pacientes tratados con metformina condujo a una disminución aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Suspender el uso de JARDIANZ® DUO en el momento o antes de un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con un TFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a quienes se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie JARDIANZ® DUO si la función renal es estable.

Cirugía y otros procedimientos: la retención de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos u otros puede aumentar el riesgo de agotamiento del volumen, hipotensión y daño renal. JARDIANZ® DUO debe suspenderse temporalmente mientras los pacientes tienen una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

Hipoxia: varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a la metformina se produjeron en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda (especialmente cuando se acompaña de hipoperfusión e hipoxemia).

El colapso cardiovascular (shock), el infarto agudo de miocardio, la sepsis y otras afecciones asociadas con la hipoxemia se han asociado con la acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, suspender el uso de JARDIANZ® DUO.

Ingesta excesiva de alcohol: el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina. Advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol y el uso de JARDIANZ® DUO.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse al deterioro del aclaramiento de lactato que resulta en niveles más altos de lactato en sangre. Por lo tanto, evite el uso de JARDIANZ® DUO en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

#### Cetoacidosis

En los ensayos clínicos y en la vigilancia poscomercialización 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 de tipo 2 que reciben inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida la empagliflozina. Se han notificado casos mortales de cetoacidosis en pacientes que tomaban empagliflozina. En ensayos controlados con placebo en pacientes con diabetes de tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó en los pacientes que recibieron inhibidores de SGLT2 en comparación con los que recibieron placebo. JARDIANZ® DUO no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con JARDIANZ® DUO que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica severa deben ser evaluados por cetoacidosis, independientemente de los niveles actuales de glucosa en sangre, ya que la cetoacidosis asociada con JARDIANZ® DUO puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en sangre son inferiores a 250 mg/dL. Si se sospecha cetoacidosis, se debe interrumpir la administración de JARDIANZ® DUO, se debe evaluar al paciente y se debe iniciar un tratamiento inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina, líquidos y sustitución de carbohidratos.

En muchos de los informes posteriores a la comercialización, y particularmente en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y el inicio del tratamiento se retrasó porque los niveles de glucosa en la sangre estaban por debajo de los esperados típicamente para la cetoacidosis diabética (a menudo menos de 250 mg/dL). Los signos y síntomas en la presentación fueron consistentes con deshidratación y acidosis metabólica severa e incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, los factores que predisponen a la cetoacidosis, como la reducción de la dosis de insulina, la enfermedad febril aguda, la ingesta calórica reducida, cirugía, trastornos pancreáticos que sugieren deficiencia de insulina (por ejemplo, Diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y abuso de alcohol fueron identificados.

Antes de iniciar JARDIANZ® DUO, considere los factores en la historia del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluida la deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica y abuso de alcohol.

Para los pacientes que se someten a cirugía programada, considerar la interrupción temporal de JARDIANZ® DUO durante al menos 3 días antes de la cirugía.

Considerar el monitoreo de la cetoacidosis y la interrupción temporal de JARDIANZ® DUO en otras situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o después de una cirugía). Asegurarse de que los factores de riesgo de cetoacidosis se resuelvan antes de reiniciar el tratamiento con JARDIANZ® DUO.

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la cetoacidosis e indicarles que suspendan el tratamiento con JARDIANZ® DUO y busquen atención médica de inmediato si aparecen signos y síntomas.

#### Hipovolemia

La empagliflozina 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 empagliflozina. Los pacientes con deterioro de la función renal (TFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 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® DUO 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 el tratamiento con JARDIANZ® DUO. Vigile los signos y síntomas de hipovolemia y la función renal después de iniciar el tratamiento.

#### Urosepsis y pielonefritis

Ha habido informes posteriores a la comercialización de infecciones graves del tracto urinario, incluyendo urosepsis y pielonefritis que requieren hospitalización en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2, incluida la empagliflozina. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y brinde tratamiento inmediato, si se indica.

#### Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. El uso de empagliflozina o linagliptina en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina se asoció con una mayor tasa de hipoglucemia en comparación con el placebo en un estudio clínico. Por consiguiente, es posible que sea necesario administrar una dosis más baja del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se administran en combinación con JARDIANZ® DUO.

### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Posterior a la comercialización, se han reportado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier), una infección necrosante rara, pero grave y potencialmente mortal, en pacientes de sexo masculino y femenino con diabetes mellitus tratados con inhibidores de SGLT2, incluida la empagliflozina. Los resultados graves incluyen hospitalización, cirugías múltiples y la muerte.

Los pacientes tratados con JARDIANZ® DUO que presentan dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar general, deben ser evaluados para detectar fascitis necrotizante. Si sospecha, comience tratamiento inmediato con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Suspenda JARDIANZ® DUO, controle de cerca los niveles de glucosa en sangre y proporcione una terapia alternativa adecuada para el control glucémico.

### Infecciones micóticas genitales

La empagliflozina aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales crónicas o recurrentes tenían más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar según corresponda.

### Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, Angioedema) en pacientes tratados con empagliflozina, uno de los componentes de JARDIANZ® DUO. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, suspenda JARDIANZ® DUO; tratar con prontitud según el estándar de atención y controlar hasta que se resuelvan los signos y síntomas. JARDIANZ® DUO está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave previa a empagliflozina o cualquiera de los excipientes en JARDIANZ® DUO.

### Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B12 en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con metformina. Tal disminución, es posiblemente debido a la interferencia del complejo de factor intrínseco B12 con la absorción de la vitamina B12, puede asociarse con anemia pero parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o vitamina B12. Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. Mida los parámetros hematológicos anualmente y la vitamina B12 a intervalos de 2 a 3 años en pacientes que reciben Jardianz® DUO y controle cualquier anomalía.

### **Efectos indeseables:**

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen a continuación:

Acidosis láctica.

Cetoacidosis.

Hipovolemia.

Urosepsis y pielonefritis.

Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).

Infecciones micóticas genitales.

Reacciones de hipersensibilidad.

Deficiencia de vitamina B12.

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de la administración concomitante de empagliflozina (dosis diaria de 10 mg y 25 mg) y clorhidrato de metformina (dosis diaria promedio de aproximadamente 1800 mg) se ha evaluado en 3456 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 16 a 24 semanas, de los cuales 926 pacientes recibieron placebo, 1271 pacientes recibieron una dosis diaria de empagliflozina 10 mg, y 1259 pacientes recibieron una dosis diaria de empagliflozina 25 mg. La interrupción de la terapia debido a eventos adversos en los grupos de tratamiento fue de 3.0%, 2.8% y 2.9% para placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente.

#### Terapia combinada complementaria de empagliflozina con metformina

En un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de 10 mg y 25 mg de empagliflozina administrado una vez al día junto con metformina, no se informaron reacciones adversas, independientemente de la evaluación del investigador de una causalidad  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo.

#### Terapia combinada complementaria de empagliflozina con metformina y sulfonilurea

En un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de 10 mg y 25 mg de empagliflozina administrado una vez al día junto con metformina y sulfonilurea, se informaron reacciones adversas independientemente de la evaluación del investigador de una causalidad  $\geq 5\%$  de los pacientes y más comúnmente que en los pacientes que recibieron placebo presentado en la Tabla 1 (véase también la Tabla 4).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con empagliflozina junto con Metformina más sulfonilurea y mayor que con placebo en un estudio clínico controlado de placebo de 24 semanas

Reacciones Adversas	Placebo n = 225	Empagliflozina 10 mg n = 224	Empagliflozina 25 mg n = 217
Hipoglucemia	9.8	15.6	12.9
Infección del tracto urinario	6.7	9.4	6.9
Nasofaringitis	4.9	8.0	6.0

#### Empagliflozina

Los datos de la Tabla 2 se derivan de un conjunto de cuatro ensayos controlados con placebo de 24 semanas y datos de 18 semanas de un ensayo controlado con placebo con insulina basal. La empagliflozina se usó como monoterapia en un ensayo y como terapia complementaria en cuatro ensayos].

Estos datos reflejan la exposición de 1976 pacientes a empagliflozina con una duración media de exposición de aproximadamente 23 semanas. Los pacientes recibieron placebo (N = 995), empagliflozina 10 mg (N = 999) o empagliflozina 25 mg (N = 977) una vez al día. La

edad media de la población era de 56 años y el 3% eran mayores de 75 años. Más de la mitad (55%) de la población era masculina; 46% eran blancos, 50% eran asiáticos y 3% eran negros o afroamericanos. Al inicio del estudio, el 57% de la población tenía diabetes durante más de 5 años y tenía una hemoglobina A1c media (HbA1c) del 8%. Las complicaciones microvasculares establecidas de la diabetes al inicio del estudio incluyeron nefropatía diabética (7%), retinopatía (8%) o neuropatía (16%). La función renal basal fue normal o levemente alterada en el 91% de los pacientes y moderadamente alterada en el 9% de los pacientes (TFGe media de 86.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

La Tabla 2 muestra reacciones adversas comunes (excluyendo hipoglucemia) asociadas con el uso de empagliflozina. Las reacciones adversas no estuvieron presentes al inicio del estudio, ocurrieron con mayor frecuencia con empagliflozina que con placebo y ocurrieron en más del 2% de los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con empagliflozina y mayor de placebo en estudios clínicos controlados con placebo de monoterapia con empagliflozina o terapia combinada

Reacciones adversas	Placebo (%) N = 995	Empagliflozina 10 mg (%) N = 999	Empagliflozina 25 mg (%) N = 977
Infecciones del tracto urinario <sup>a</sup>	7.6	9.3	7.6
Infecciones micóticas genitales femeninas <sup>b</sup>	1.5	5.4	6.4
Infección del tracto respiratorio superior	3.8	3.1	4.0
Aumento de la micción <sup>c</sup>	1.0	3.4	3.2
Dislipidemia	3.4	3.9	2.9
Artralgia	2.2	2.4	2.3
Infecciones micóticas genitales masculinas <sup>d</sup>	0.4	3.1	1.6
Náusea	1.4	2.3	1.1

a Agrupación predefinida de eventos adversos, que incluye, entre otros, infección del tracto urinario, bacteriuria asintomática, cistitis

b Las infecciones micóticas genitales femeninas incluyen las siguientes reacciones adversas: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, vulvovaginal, candidiasis vulvovaginal, infección genital, candidiasis genital, infección genital fúngica, infección del tracto genitourinario, vulvovaginitis, cervicitis, infección urogenital fúngica, vaginitis bacteriana. Porcentajes calculados con el número de sujetos femeninos en cada grupo como denominador: placebo (N = 481), empagliflozina 10 mg (N = 443), empagliflozina 25 mg (N = 420).

c Agrupación predefinida de eventos adversos, que incluye, entre otros, poliuria, polaquiuria y nocturia

d Las infecciones micóticas genitales masculinas incluyen las siguientes reacciones adversas: balanopostitis, balanitis, infecciones genitales fúngicas, infección del tracto genitourinario, balanitis candida, absceso escrotal, infección del pene. Porcentajes calculados con el número de sujetos masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N = 514), empagliflozina 10 mg (N = 556), empagliflozina 25 mg (N = 557).

La sed (incluida la polidipsia) se informó en 0%, 1.7% y 1.5% para placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente.

#### Hipovolemia

La empagliflozina causa una diuresis osmótica, que puede conducir a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas provocadas por la hipovolemia. En el grupo de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia (por ejemplo, Disminución de la presión arterial (ambulatoria), disminución sistólica de la presión arterial, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) se notificaron en un 0.3%, 0.5% y 0.3% de los pacientes tratados con placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente. La empagliflozina puede aumentar el riesgo de hipotensión en pacientes con riesgo de contracción de volumen.

#### Aumento de la micción

En el grupo de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas de aumento de la micción (por ejemplo, Poliuria, polaquiuria y nocturia) ocurrieron con mayor frecuencia con empagliflozina que con placebo (ver Tabla 2). Específicamente, la nocturia se informó en 0.4 %, 0.3% y 0.8% de los pacientes tratados con placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente.

#### Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia por estudio se muestra en la Tabla 3 La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando se administró empagliflozina con insulina o sulfonilurea.

Tabla 3 Incidencia de eventos hipoglucémicos generales<sup>a</sup> y severos<sup>b</sup> en estudios<sup>c</sup> clínicos controlados con placebo

<b>Monoterapia (24 semanas)</b>	<b>Placebo (n = 229)</b>	<b>Empagliflozina 10 mg (n = 224)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg (n = 223)</b>
En general (%)	0.4	0.4	0.4
Severo (%)	0	0	0
<b>En combinación con metformina (24 semanas)</b>	<b>Placebo+ metformina (n = 206)</b>	<b>Empagliflozina 10 mg + metformina (n = 217)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg + metformina (n = 214)</b>
En general (%)	0.5	1.8	1.4
Severo (%)	0	0	0
<b>En combinación con metformina+ sulfonilurea (24 semanas)</b>	<b>Placebo (n = 225)</b>	<b>Empagliflozina 10 mg + metformina + sulfonilurea(n= 224)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg + metformina + sulfonilurea (n = 217)</b>
En general (%)	8.4	16.1	11.5

Severo (%)	0	0	0
<b>En combinación con pioglitazona ± metformina (24 semanas)</b>	<b>Placebo (n = 165)</b>	<b>Empagliflozina 10 mg + pioglitazona ± metformina (n = 165)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg + pioglitazona ± metformina (n = 168)</b>
En general (%)	1.8	1.2	2.4
Severo (%)	0	0	0
<b>En combinación con insulina basal ± metformina (18 semanas<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo (n = 170)</b>	<b>Empagliflozina 10 mg (n = 169)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg (n = 155)</b>
En general (%)	20.6	19.5	28.4
Severo (%)	0	0	1.3
<b>En combinación con MDI insulina ± metformina (18 semanas<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo (n = 188)</b>	<b>Empagliflozina 10 mg (n = 186)</b>	<b>Empagliflozina 25 mg (n = 189)</b>
En general (%)	37.2	39.8	41.3
Severo (%)	0.5	0.5	0.5

<sup>a</sup> Eventos hipoglucémicos generales: glucosa plasmática o capilar de menos o igual a 70 mg/dL

<sup>b</sup> Eventos hipoglucemiantes severos: requiere asistencia independientemente del grupo tratado con glucosa en sangre

<sup>c</sup> Grupo tratado (pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio).

<sup>d</sup> La dosis de insulina no se pudo ajustar durante el período inicial de tratamiento de 18 semanas.

#### Infecciones micóticas genitales

En el grupo de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones micóticas genitales (por ejemplo, Infección micótica vaginal, infección vaginal, infección genital por hongos, candidiasis vulvovaginal y vulvitis) aumentó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo en 0.9%, 4.1% y 3.7% de pacientes asignados al azar a placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente. La interrupción del estudio debido a una infección genital ocurrió en el 0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0.2% de los pacientes tratados con empagliflozina 10 o 25 mg.

Las infecciones micóticas genitales ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes femeninos que masculinos (ver Tabla 2).

La fimosis se produjo con mayor frecuencia en pacientes varones tratados con empagliflozina 10 mg (menos del 0.1%) y empagliflozina 25 mg (0.1%) que el placebo (0%).

#### Infecciones del tracto urinario

En el grupo de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones del tracto urinario (por ejemplo, Infección del tracto urinario, bacteriuria asintomática y

cistitis) aumentó en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación a placebo (ver Tabla 2). Los pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario tenían más probabilidades de experimentar una infección del tracto urinario. La tasa de descontaminación del tratamiento debido a infecciones del tracto urinario fue de 0.1%, 0.2% y 0.1% para placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente.

Las infecciones del tracto urinario ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes femeninas. La incidencia de infecciones del tracto urinario en pacientes mujeres aleatorizadas al azar con placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg fue de 16.6%, 18.4% y 17.0%, respectivamente. La incidencia de infecciones del tracto urinario en pacientes varones asignados al azar a placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg fue de 3.2%, 3.6% y 4.1%, respectivamente.

#### Metformina

Las reacciones adversas establecidas más comunes (> 5%) debido al inicio de la terapia con metformina son diarrea, náuseas / vómitos, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza.

#### Pruebas de laboratorio

##### Empagliflozina

Aumentos de la creatinina sérica y disminución de la TFGe: Iniciar un tratamiento con empagliflozina 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 m<sup>2</sup>, 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 empagliflozina.

Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C): se observaron aumentos relacionados con la dosis en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en pacientes tratados con empagliflozina. El LDL-C aumentó en un 2.3%, 4.6% y 6.5% en pacientes tratados con placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente. El rango de los niveles medios iniciales de LDL-C fue 90.3 a 90.6 mg/dL en todos los grupos de tratamiento.

Aumento del hematocrito: en un grupo de cuatro estudios controlados con placebo, la mediana del hematocrito disminuyó en un 1.3% en placebo y aumentó en un 2.8% en empagliflozina 10 mg y 2.8% en pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Al final del tratamiento, 0.6%, 2.7% y 3.5% de los pacientes con hematocritos inicialmente dentro del rango de referencia tenían valores superiores al límite superior del rango de referencia con placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente.

#### Metformina

Disminución de la vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, en aproximadamente el 7% de los pacientes.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso 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.

## Empagliflozina

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento

Infecciones: Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier), urosepsis y pielonefritis. Trastornos del metabolismo y la nutrición: Cetoacidosis

Trastornos renales y urinarios: Lesión renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, reacciones cutáneas (por ejemplo, erupción, urticaria)

Clorhidrato de metformina

Trastornos hepatobiliares: Daño hepático colestásico, hepatocelular y mixto hepatocelular

### **Posología y modo de administración:**

Dosis recomendada

Individualice la dosis inicial de JARDIANZ® DUO según el régimen actual del paciente:

En pacientes con clorhidrato de metformina, cambie a JARDIANZ® DUO que contiene empagliflozina 5 mg con una dosis diaria total similar de clorhidrato de metformina;

En pacientes tratados con empagliflozina, cambie a JARDIANZ® DUO que contiene 500 mg de clorhidrato de metformina con una dosis diaria total similar de empagliflozina;

En pacientes ya tratados con empagliflozina y clorhidrato de metformina, cambie a JARDIANZ® DUO que contiene las mismas dosis diarias totales de cada componente.

Ajuste la dosis en función de la efectividad y la tolerabilidad sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de clorhidrato de metformina 2000 mg y 25 mg de empagliflozina.

Tome JARDIANZ® DUO dos veces al día con las comidas; con aumento gradual de la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales debido a la metformina.

Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda iniciar el tratamiento con JARDIANZ® DUO en pacientes con un TFGe inferior a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, debido al componente de metformina.

JARDIANZ® DUO está contraindicado en pacientes con un TFGe inferior a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o en pacientes en diálisis.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Tabla 4. Interacciones clínicamente relevantes con JARDIANZ® DUO

<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica</b>	
Impacto Clínico	El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, Zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) con frecuencia causa una disminución en el bicarbonato sérico e induce acidosis metabólica hiperclorémica sin falta de aniones.
Intervención	El uso concomitante de estos medicamentos con JARDIANZ® DUO puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.
<b>Medicamentos que reducen el aclaramiento de metformina</b>	

Impacto Clínico	Uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal involucrados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, Transportador catiónico orgánico 2 [OCT2] / inhibidores de extrusión de toxinas y múltiples fármacos [MATE] como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica [consulte Farmacología clínica (12.3)].
Intervención	Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.
<b>Alcohol</b>	
Impacto Clínico	Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato.
Intervención	Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras reciben JARDIANZ® DUO.
<b>Diureticos</b>	
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® DUO, evalúe el estado del volumen y la función renal. En pacientes con hipovolemia, corrija esta condición antes de iniciar el tratamiento con Jardianz® DUO. Vigile los signos y síntomas de la hipovolemia y la función renal después de iniciar la terapia.
<b>Insulina o secretagogos de insulina</b>	
Impacto Clínico	El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando la empagliflozina se usa en combinación con secretagogos de insulina (p. Ej., Sulfonilurea) o insulina. La metformina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con insulina y / o un secretagogo de insulina.
Intervención	La coadministración de JARDIANZ® DUO 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.
<b>Fármacos que afectan el control glucémico</b>	
Impacto Clínico	Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores de los canales de calcio e isoniacida.
Intervención	Cuando se administran medicamentos a un paciente que recibe JARDIANZ® DUO, se debe observar de cerca al paciente para mantener un control glucémico adecuado. Cuando tales medicamentos se retiran de un paciente que recibe JARDIANZ® DUO, el paciente debe ser observado de cerca por hipoglucemia.
<b>Resultado positivo de la prueba de glucosa en orina</b>	
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.
<b>Interferencia en el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)</b>	

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.

### Uso en Embarazo y lactancia:

#### Embarazo

##### Resumen de riesgos

Según los datos en animales que muestran efectos renales adversos, JARDIANZ® DUO no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos disponibles limitados con JARDIANZ® DUO o empagliflozina en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un riesgo asociado a medicamentos para defectos congénitos mayores y abortos espontáneos. Los estudios publicados sobre el uso de metformina durante el embarazo no han informado una asociación clara con la metformina y los principales defectos de nacimiento o riesgo de aborto espontáneo (ver Datos). Existen riesgos para la madre y el feto asociados con diabetes mal controlada en el embarazo (ver Consideraciones clínicas).

En estudios con animales, se observaron cambios renales adversos en ratas cuando se administró empagliflozina durante un período de desarrollo renal correspondiente al segundo y tercer trimestre tardíos del embarazo humano. Las dosis aproximadamente 13 veces mayor a la dosis clínica máxima, causaron dilataciones pélvicas y tubulares renales que fueron reversibles. La empagliflozina no fue teratogénica en ratas y conejos de hasta 300 mg/kg/día, lo que se aproxima a 48 y 128 veces, respectivamente, la dosis clínica máxima de 25 mg cuando se administra durante la organogénesis. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró metformina a ratas y conejos Sprague Dawley preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 2 y 6 veces, respectivamente, una dosis clínica de 2000 mg, basada en el área de superficie corporal (ver Datos).

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores es del 6 - 10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c > 7 y se ha informado que es tan alto como 20 - 25% en mujeres con HbA1c > 10. El riesgo de fondo estimado de aborto involuntario para la población indicada es desconocido. En la población general de los EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 - 4% y 15 - 20%, respectivamente.

##### Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad: diabetes mal controlada en embarazo aumenta el mate al riesgo de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro, muerte fetal, y complicaciones de entrega. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con la macrosomía.

##### Datos

##### Datos humanos

Los datos publicados de estudios posteriores a la comercialización no han informado una asociación clara con metformina y defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales cuando se utilizó metformina durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de ningún

riesgo asociado con metformina debido a limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño y grupos de comparación inconsistentes.

#### Datos de animales

Empagliflozina: Empagliflozina dosificado directamente a ratas juveniles desde el día posnatal (PND) 21 hasta PND 90 a dosis de 1, 10, 30 y 100 mg/kg/día causó un aumento en el peso de los riñones y la dilatación tubular y pélvica renal a 100 mg/kg/día, que se aproxima a 13 veces la dosis clínica máxima de 25 mg, según el AUC. Estos hallazgos no se observaron después de un período de recuperación libre de drogas de 13 semanas. Estos resultados ocurrieron con la exposición al fármaco durante los períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al segundo y tercer trimestre tardío del desarrollo renal humano.

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró empagliflozina durante intervalos que coincidieron con el primer trimestre de organogénesis en humanos. Las dosis de hasta 300 mg/kg/día, que se aproximan a 4-8 veces (ratas) y 128 veces (conejos) la dosis clínica máxima de 25 mg (según el ABC), no dieron como resultado efectos adversos del desarrollo. En las ratas, a dosis más altas de empagliflozina causando compañero a la toxicidad, malformaciones de huesos de las extremidades aumentaron en feto a 700 mg/kg/día o 154 veces la dosis clínica máxima 25 mg. La empagliflozina cruza la placenta y llega a los tejidos fetales en ratas. En el conejo, dosis más altas de empagliflozina resultaron en compañero al y la toxicidad fetal a 700 mg/kg/día, o 139 veces el 25 mg de dosis clínica máxima.

En estudios de desarrollo prenatales y posnatales en ratas gestantes, se administró empagliflozina desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia (destete) hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces el máximo clínico de 25 mg) sin madre toxicidad. Se observó un peso corporal reducido en la descendencia a 30 mg/kg/día mayor o igual (aproximadamente 4 veces la dosis clínica máxima de 25 mg).

Clorhidrato de metformina: El clorhidrato de metformina no causó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas y conejos Sprague Dawley preñadas a hasta 600 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces una dosis clínica de 2000 mg, basada en el área de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) para ratas y conejos, respectivamente.

Empagliflozina y clorhidrato de metformina: no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando la empagliflozina y el clorhidrato de metformina se administraron conjuntamente a ratas preñadas durante el período de organogénesis a exposiciones de aproximadamente 35 y 14 veces la exposición clínica al ABC de empagliflozina asociada con los 10 mg y 25 mg dosis, respectivamente, y 4 veces la exposición clínica al ABC de metformina asociada con la dosis de 2000 mg.

#### Lactancia

##### Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de JARDIANZ® DUO o empagliflozina en la leche humana, sobre los efectos en el lactante o sobre los efectos en la producción de leche. Estudios limitados publicados informan que la metformina está presente en la leche humana (ver Datos). Sin embargo, no hay información suficiente sobre los efectos de la metformina en el lactante y no hay información disponible sobre los efectos de la metformina en la producción de leche. La empagliflozina está presente en la leche de ratas lactantes (ver Datos). Dado que la maduración del riñón humano ocurre en el útero y durante los primeros 2 años de vida, cuando puede ocurrir exposición en la lactancia, puede existir un riesgo para el desarrollo del riñón humano.

Dado el potencial de reacciones adversas graves en un bebé lactante, incluido el potencial de que la empagliflozina afecte el desarrollo renal posnatal, se debe advertir a las pacientes que no se recomienda el uso de JARDIANZ® DUO durante la lactancia.

## Datos

Los estudios clínicos publicados sobre lactancia informan que la metformina está presente en la leche humana, lo que resultó en dosis infantiles de aproximadamente el 0.11% al 1% de la dosis ajustada al peso materno y una relación leche/plasma entre 0.13 y 1. Sin embargo, los estudios no fueron diseñados para establecer definitivamente el riesgo de uso de metformina durante la lactancia debido al pequeño tamaño de la muestra y los datos limitados de eventos adversos recopilados en los lactantes.

La empagliflozina estuvo presente a un nivel bajo en tejidos fetales de rata después de una dosis oral única a las madres en el día 18 de gestación. En la leche de rata, la proporción media de leche a plasma varió de 0.634 a 5, y fue mayor que uno de 2 a 24 horas después de la dosis. La relación media máxima de leche a plasma de 5 se produjo a las 8 horas de la dosis, lo que sugiere la acumulación de empagliflozina en la leche. Las ratas juveniles directamente expuestas a empagliflozina mostraron un riesgo para el desarrollo del riñón (dilataciones pélvicas y tubulares renales) durante la maduración.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis con JARDIANZ® DUO, comuníquese con el Centro de Control de Envenenamiento.

Se ha producido una sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se ha informado de acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina. Sin embargo, la metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil en parte para la eliminación de metformina acumulada de pacientes en quienes se sospecha una sobredosis.

No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina por hemodiálisis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10BD20

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A10: Drogas usadas en diabetes, A10B: Drogas hipoglicemiantes orales, A10BD: Biguanidas y sulfonilureas en combinación.

#### Mecanismo de acción

##### JARDIANZ® DUO

JARDIANZ® DUO contiene: empagliflozina, un inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y metformina, una biguanida.

##### Empagliflozina

El cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) es el transportador predominante responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular de regreso a la circulación. La empagliflozina es un inhibidor de SGLT2. Al inhibir SGLT2, la empagliflozina reduce la reabsorción renal de glucosa filtrada y disminuye el umbral renal de glucosa, y por lo tanto aumenta la excreción urinaria de glucosa.

##### Metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No está relacionada química ni farmacológicamente con ninguna otra clase de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa

hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la absorción y utilización de glucosa periférica. A diferencia de las SU, la metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales) y no causa hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina en plasma durante todo el día en realidad pueden disminuir.

#### Farmacodinámica

##### Empagliflozina

##### Excreción urinaria de glucosa

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción urinaria de glucosa aumentó inmediatamente después de una dosis de empagliflozina y se mantuvo al final de un período de tratamiento de 4 semanas con un promedio de aproximadamente 64 gramos por día con 10 mg empagliflozina y 78 gramos por día con 25 mg empagliflozina una vez al día [consulte Estudios clínicos (14)]. Los datos de dosis orales únicas de empagliflozina en sujetos sanos indican que, en promedio, la elevación de la excreción urinaria de glucosa se aproxima al valor inicial en aproximadamente 3 días para las dosis de 10 mg y 25 mg.

##### Volumen urinario

En un estudio de 5 días, el aumento medio en el volumen de orina de 24 horas desde el inicio fue de 341 ml en el día 1 y de 135 ml en el día 5 de 25 mg de empagliflozina una vez al día.

##### Electrofisiología cardíaca

En un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo, de comparación activa, a 30 sujetos sanos se les administró una dosis oral única de empagliflozina 25 mg, empagliflozina 200 mg (8 veces la dosis máxima), moxifloxacina y un placebo. No se observó aumento de QTc con 25 mg o 200 mg de empagliflozina.

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

##### JARDIANZ® DUO

La administración de 12.5 mg de empagliflozina/1000 mg de clorhidrato de metformina en condiciones de alimentación dio como resultado una disminución del 9% en el ABC y una disminución del 28% en la  $C_{máx}$  para la empagliflozina, en comparación con las condiciones en ayunas. Para metformina, el ABC disminuyó en un 12% y la  $C_{máx}$  disminuyó en un 26% en comparación con las condiciones de ayuno. El efecto observado de los alimentos sobre la empagliflozina y la metformina no se considera clínicamente relevante

##### Empagliflozina

##### Absorción

La farmacocinética de la empagliflozina se ha caracterizado en voluntarios sanos y pacientes con diabetes tipo 2 y no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las dos poblaciones. Después de la administración oral, las concentraciones máximas de empagliflozina se alcanzaron a las 1.5 horas después de la dosis. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de manera bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. La media de plasma en estado estacionario de ABC y  $C_{máx}$  fue de 1,870 nmol·h/L y 259 nmol/L, respectivamente, esto con una dosis diaria de 10 mg de empagliflozina, y de 4,740 nmol·h/L y 687 nmol/L, respectivamente, a una dosis diaria de 25 mg de empagliflozina. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó en una forma proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéutica. Los parámetros

farmacocinéticos de dosis única y de 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 de la ingesta de una comida alta en grasas y alta en calorías resultó en una exposición ligeramente menor; El ABC disminuyó en aproximadamente un 16% y el C<sub>12</sub> disminuyó en aproximadamente un 37%, en comparación con el estado de ayuno. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante y la empagliflozina se puede administrar con o sin alimentos.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario se estimó en 73.8 L basado en un análisis farmacocinético poblacional. Después de la administración de una solución oral de [<sup>14</sup>C]-empagliflozina a sujetos sanos, el reparto de glóbulos rojos fue aproximadamente del 36.8% y la unión a proteínas plasmáticas fue del 86.2%.

#### Eliminación

La eliminación terminal aparente de la vida útil de la empagliflozina se estimó en 12.4 h y el aclaramiento oral aparente fue de 10.6 L/h según el análisis farmacocinético de la población. Después de la administración una vez al día, se observó hasta un 22% de acumulación, con respecto al ABC plasmático, en estado estacionario, lo que fue consistente con la semivida de la empagliflozina.

#### Metabolismo

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

#### Excreción

Tras la administración de una solución oral de [<sup>14</sup>C]-empagliflozina a sujetos sanos, aproximadamente el 95.6% de la radiactividad relacionada con el fármaco se eliminó 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 fue el fármaco original inalterado y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina fue el fármaco original inalterado.

#### Metformina

##### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en ayunas es aproximadamente del 50% al 60%. Los estudios que utilizan dosis orales únicas de comprimidos de clorhidrato de metformina de 500 mg a 1500 mg y de 850 mg a 2550 mg, indican que hay una falta de proporcionalidad de la dosis con dosis crecientes, que se debe a una menor absorción más que a una alteración en la eliminación.

Los alimentos disminuyen la extensión y retrasan ligeramente la absorción de metformina, como se muestra por aproximadamente un 40% más bajo de C<sub>máx</sub>, un 25% más bajo de ABC y una prolongación del tiempo de 35 minutos para alcanzar la concentración plasmática máxima (T<sub>máx</sub>). Después de la administración de una sola tableta de metformina de 850 mg con alimentos, en comparación con la misma fuerza de tableta administrada en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

##### Distribución

El volumen aparente de distribución (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de tabletas de clorhidrato de metformina de liberación inmediata 850 mg promedió  $654 \pm 358$  L. La metformina se une de forma insignificante a las proteínas plasmáticas. La metformina se divide en eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo.

#### Eliminación

En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

#### Metabolismo

Los estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambios en la orina y no produce ergo en el metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni la excreción biliar.

#### Excreción

Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas. El aclaramiento renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la ruta principal de eliminación de metformina

#### Poblaciones Específicas

##### Insuficiencia renal

JARDIANZ® DUO: no se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de la empagliflozina y la metformina después de la administración de JARDIANZ® DUO en pacientes con insuficiencia renal.

Empagliflozina: en pacientes con leve (TFGe: 60 a menos de 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), moderada (TFG: 30 a menos de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y grave (TFGe: menos de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia renal/pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), el ABC de empagliflozina aumentó en aproximadamente un 18%, 20%, 66% y 48%, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron similares en sujetos con insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal/ESRD en comparación con los pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en sujetos con insuficiencia renal leve y grave en comparación con sujetos con función renal normal. El análisis farmacocinético de la población mostró que la aparente tolerancia oral de la empagliflozina disminuyó con una disminución de la TFGe que condujo a un aumento de la exposición al fármaco. Sin embargo, la fracción de empagliflozina que se excretó sin cambios en la orina y la excreción urinaria de glucosa disminuyó con la disminución de la TFGe.

Clorhidrato de metformina: en pacientes con disminución de la función renal, la vida media plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye [consulte Contraindicaciones (4) Advertencias y precauciones (5.1)].

##### Deterioro hepático

JARDIANZ® DUO: no se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de empagliflozina y metformina después de la administración de JARDIANZ® DUO en pacientes con insuficiencia hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Empagliflozina: en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación de Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina aumentó en aproximadamente un 23%, 47% y 75%, y la C<sub>máx</sub> aumentó en aproximadamente un 4%, 23% y 48%, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal.

Clorhidrato de metformina: no se han realizado estudios farmacocinéticos de clorhidrato de metformina en pacientes con insuficiencia hepática. Efectos de la edad, el índice de masa corporal, el género y la raza

Empagliflozina: según el análisis de PK de la población, la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la raza (asiáticos versus principalmente blancos) no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la empagliflozina [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Clorhidrato de metformina: los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando se analizaron según el sexo. Del mismo modo, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico de metformina fue comparable en hombres y mujeres.

No se han realizado estudios de parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue comparable en caucásicos (n = 249), afroamericanos (n = 51) e hispanos (n = 24).

#### Geriátrico

JARDIANZ® DUO: No se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de empagliflozina y metformina después de la administración de JARDIANZ® DUO en pacientes geriátricos [consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Empagliflozina: la edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de la empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional [ver Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Clorhidrato de metformina: los datos limitados de los estudios farmacocinéticos controlados de clorhidrato de metformina en sujetos ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y aumenta C<sub>12</sub> en comparación con sujetos jóvenes sanos.

A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal.

#### Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética de medicamentos con JARDIANZ® DUO; sin embargo, tales estudios se han llevado a cabo con los componentes individuales empagliflozina y metformina.

#### Empagliflozina

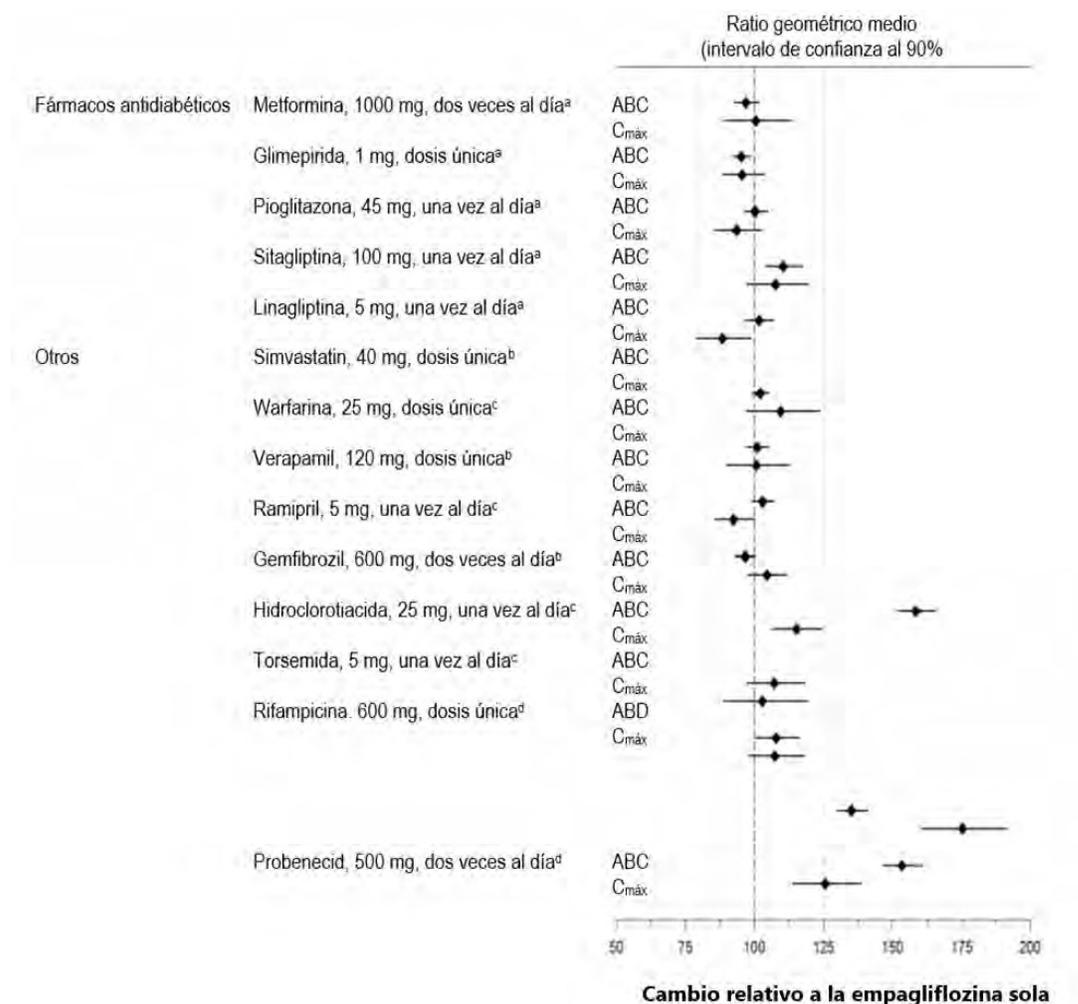
Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas: la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas de CYP450. Los datos in vitro sugieren que la ruta primaria del metabolismo de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Por lo tanto, no se anticipa ningún efecto de la empagliflozina en los medicamentos administrados concomitantemente que son sustratos de las principales isoformas de CYP450 o UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. No se ha evaluado el efecto de la inducción de UGT (por ejemplo, Inducción por rifampicina o cualquier otro inductor de la enzima UGT) sobre la exposición a empagliflozina.

La empagliflozina es un sustrato para la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de flujo a dosis terapéuticas. Según estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con medicamentos que son sustratos de P-gp. La empagliflozina es un sustrato

de los transportadores de absorción humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de absorción humanos a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se anticipa ningún efecto de la empagliflozina en los medicamentos administrados concomitantemente que son sustratos de estos transportadores de absorción.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas: no se recomienda ajustar la dosis de empagliflozina cuando se administra conjuntamente con medicamentos comúnmente recetados en función de los resultados de los estudios farmacocinéticos descritos. La farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin coadministración de clorhidrato de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril y simvastatina en voluntarios sanos y con o sin coadministración de hidroclorotiazida y torsemida en pacientes con diabetes tipo 2 (figura 2 en pacientes con diabetes tipo 2). 1) Los aumentos observados en la exposición al oxígeno (ABC) de empagliflozina después de la administración conjunta con gemfibrozilo, rifampicina o probenecid no son clínicamente relevantes. En sujetos con función renal normal, la administración conjunta de empagliflozina con probenecid dio como resultado una disminución del 30% en la fracción de empagliflozina excretada en la orina sin ningún efecto sobre la excreción de glucosa en orina de 24 horas. Se desconoce la relevancia de esta observación para pacientes con insuficiencia renal.

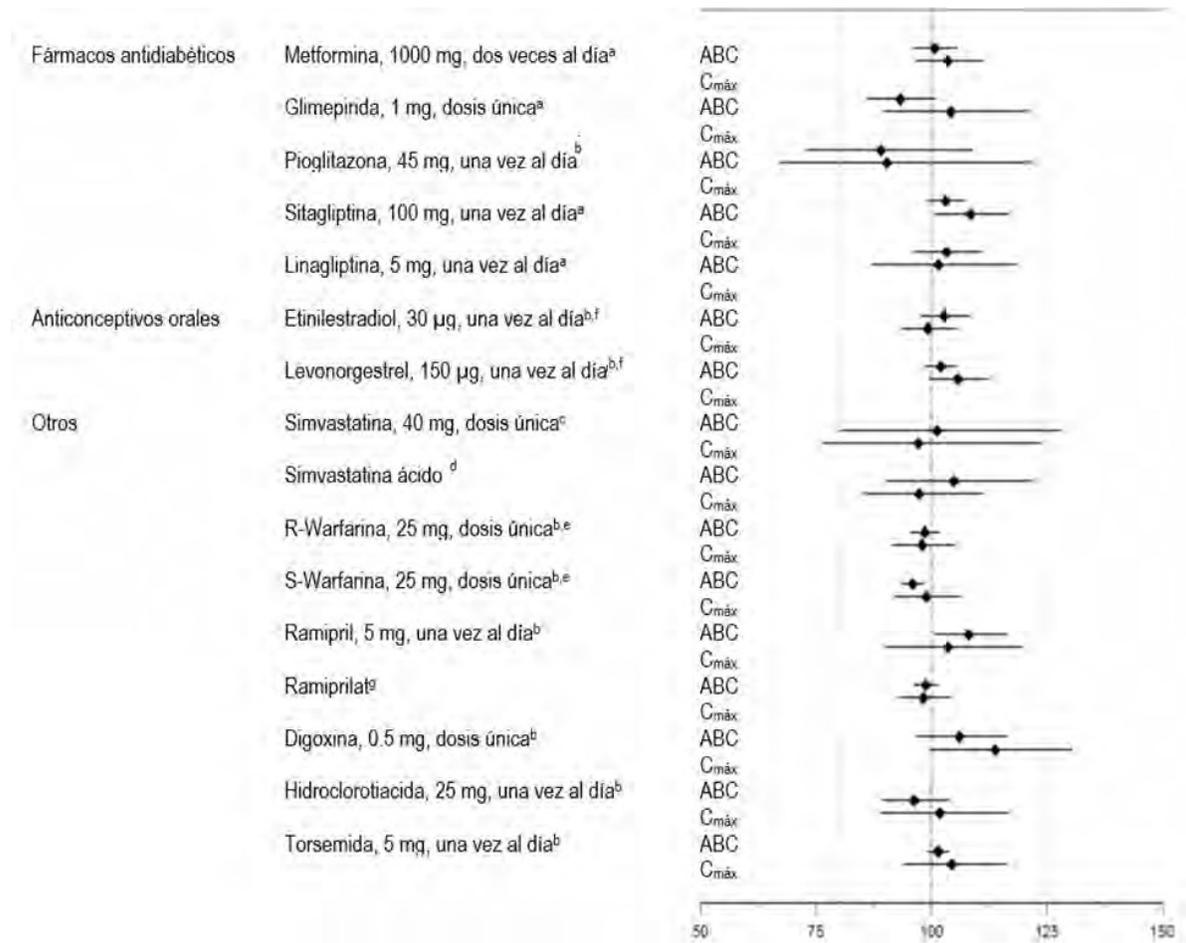
Figura 1 Efecto de varios medicamentos sobre la farmacocinética de empagliflozina como se muestra como intervalo de confianza del 90% de las relaciones medias geométricas de ABC y C<sub>máx</sub> [las líneas de referencia indican 100% (80% - 125%)]



a empagliflozina, 50 mg, una vez al día; b empagliflozina, 25 mg, dosis única; c empagliflozina, 25 mg, una vez al día; d empagliflozina, 10 mg, dosis única

La empagliflozina no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torsemida y anticonceptivos orales cuando se administró conjuntamente con empagliflozina (ver Figura 2).

Figura 2 Efecto de la empagliflozina en la farmacocinética de diversos medicamentos como se muestra como intervalo de confianza del 90% de las relaciones geométricas promedio de ABC y C<sub>máx</sub> [las líneas de referencia indican 100% (80% - 125%)]



a empagliflozina, 50 mg, una vez al día; b empagliflozina, 25 mg, una vez al día; c empagliflozina, 25 mg, dosis única; d administrado como simvastatina;

e administrado como mezcla racémica de warfarina; f administrado como Microgynon®; g administrado como ramipril

Clorhidrato de metformina

Tabla 5 Efecto del fármaco coadministrado sobre la exposición sistémica a metformina en plasma

Fármaco coadministrada	Dosis coadministrada de fármaco*	Dosis de clorhidrato de metformina*	Relación media geométrica (relación con / sin fármaco administrado conjuntamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	Cmáx
Glibenclamida	5mg	850mg	metformina	0.91‡	0.93‡
Furosemida	40 mg	850 mg	metformina	1.09‡	1.22‡
Nifedipina	10 mg	850 mg	metformina	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformina	0.90	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	metformina	1.05‡	1.07‡
<b>Los medicamentos que se eliminan por secreción tubular renal pueden aumentar la acumulación de metformina [consulte Interacciones farmacológicas (7)].</b>					
Cimetidina	400 mg	850 mg	metformina	1.40	1.61
<b>Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica [consulte Interacciones farmacológicas (7)].</b>					
Topiramato**	100 mg	500 mg	metformina	1.25	1.17

\* Todos los medicamentos con metformina y coadministrados se administraron en dosis únicas

† ABC = ABC(INF)

‡ Ratio de medias aritméticas

\*\* En estado estacionario con topiramato 100 mg cada 12 horas y clorhidrato de metformina 500 mg cada 12 horas; ABC = ABC0-12h

Tabla 6 Efecto de la metformina sobre la exposición sistémica del fármaco coadministrado

Fármaco coadministrada	Dosis coadministrada de fármaco*	Dosis de clorhidrato de metformina*	Relación media geométrica (relación con / sin fármaco administrado conjuntamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	Cmáx
Glibenclamida	5 mg	500 mg§	gliburida	0.78‡	0.63‡
Furosemida	40 mg	850 mg	furosemida	0.87‡	0.69‡
Nifedipina	10 mg	850 mg	nifedipina	1.10§	1.08

Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01§	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	ibuprofeno	0.97¶	1.01¶
Cimetidina	400mg	850 mg	cimetidina	0.95§	1.01

\* Todos los medicamentos con metformina y coadministrados se administraron en dosis únicas

† ABC = ABC(INF) a menos que se indique lo contrario

‡ Relación de medias aritméticas, valor p de diferencia < 0.05

§ ABC (0-24 h) informado

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2024.