

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Jardianz® 10 mg (empagliflozina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	10 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V. CIUDAD MÉXICO, MÉXICO.
<b>Fabricante, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-220-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	2 de diciembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
empagliflozina	10,0 mg
Lactosa monohidratada	162,500 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	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.

Limitaciones de uso

No se recomienda administrar JARDIANZ a pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

### Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a JARDIANZ.

Insuficiencia renal grave, insuficiencia renal terminal o diálisis [consulte Uso en poblaciones específicas.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

## Hipotensión

JARDIANZ causa la contracción del volumen intravascular. Después de iniciar el tratamiento con JARDIANZ puede que se produzca hipotensión sintomática [consulte Reacciones adversas (6.1)], especialmente en pacientes que tengan disfunción renal, ancianos, pacientes que tengan una presión arterial sistólica baja y pacientes que reciban diuréticos. Antes de iniciar un tratamiento con JARDIANZ, evalúe si hay contracción del volumen y corrija la volemia, si está indicado. Vigile la aparición de signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento, e incremente la vigilancia en situaciones clínicas en que se prevea una contracción del volumen [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].

## 5.2 Cetoacidosis

Se han identificado informes de cetoacidosis, una afección grave potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibían inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), incluido JARDIANZ. Se han informado casos mortales de cetoacidosis en pacientes que recibían JARDIANZ. JARDIANZ no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [consulte Indicaciones y uso (1)].

Se debe evaluar a los pacientes en tratamiento con JARDIANZ que presenten signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica grave para detectar posible cetoacidosis independientemente de si presentan glucemia, ya que la cetoacidosis asociada a JARDIANZ puede estar presente aun si los niveles de glucemia son inferiores a 250 mg/dL. Si se sospecha cetoacidosis, debe suspenderse el tratamiento con JARDIANZ, debe evaluarse al paciente y debe administrarse tratamiento sin demora. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina y sustitución de líquido y carbohidratos.

En muchos de los reportes posteriores a la comercialización, y en particular en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y la iniciación de tratamiento se retrasó porque los niveles de glucemia presentes eran inferiores a los que generalmente se esperan para la cetoacidosis diabética (habitualmente menos de 250 mg/dL). Los signos y síntomas en la presentación eran indicativos de deshidratación y acidosis metabólica grave e incluían náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos (no en todos), se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis, como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, menor ingesta calórica debido a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y alcoholismo.

Antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ, considere los factores de los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluyendo deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica y alcoholismo. En los pacientes tratados con JARDIANZ, considere el monitoreo para detectar cetoacidosis y suspender temporalmente el tratamiento con JARDIANZ en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

## 5.3 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal

JARDIANZ causa la contracción del volumen intravascular [consulte Advertencias y precauciones (5.1)] y puede causar insuficiencia renal [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesiones renales agudas (que en algunos casos han requerido hospitalización y diálisis) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, entre ellos JARDIANZ; algunos casos fueron de pacientes menores de 65 años de edad.

Antes de iniciar JARDIANZ, tenga en cuenta factores que puedan predisponer al paciente a una lesión renal aguda, como hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos). Considere suspender JARDIANZ temporalmente en situaciones de ingesta oral reducida (por ejemplo, por enfermedad o ayuno agudos) o pérdida de líquido (por ejemplo, por enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor); evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda. En caso de lesión renal aguda, suspenda rápidamente JARDIANZ e instaure el tratamiento que corresponda.

JARDIANZ aumenta la concentración de creatinina sérica y disminuye la TFGe. Los pacientes con hipovolemia pueden ser más susceptibles a estos cambios. Se pueden presentar anomalías de la función renal tras iniciar el tratamiento con JARDIANZ [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ y periódicamente de allí en adelante. Se recomienda hacer seguimientos más frecuentes de la función renal en pacientes que tengan una TFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. JARDIANZ no se recomienda si la TFGe es persistentemente inferior a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y está contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [consulte Dosificación y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Uso en poblaciones específicas (8.6)].

#### 5.4 Infección urinaria y pielonefritis

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de infecciones graves de las vías urinarias, incluidas infección urinaria y pielonefritis que requirieron hospitalización en pacientes que recibían inhibidores del SGLT2, incluyendo JARDIANZ. El tratamiento con los inhibidores del SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias. Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y brinde tratamiento inmediato, si se indica [consulte Reacciones adversas (6)].

#### 5.5 Hipoglucemia durante el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta si

JARDIANZ se administra en combinación con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Por lo tanto, podría ser necesario reducir la dosis de secretagogo de insulina o de insulina para aminorar el riesgo de hipoglucemia cuando se los administra en combinación con JARDIANZ.

#### 5.6 Infecciones genitales de origen micótico

JARDIANZ aumenta el riesgo de infecciones genitales de origen micótico [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Los pacientes que tenían antecedentes de infecciones genitales crónicas o recurrentes de origen micótico fueron más propensos a contraer estas infecciones. Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde.

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

JARDIANZ puede dar lugar a aumentos de C-LDL [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde.

### **Efectos indeseables:**

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

- Hipotensión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Cetoacidosis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Infección urinaria y pielonefritis [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Hipoglucemia durante el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Infecciones genitales de origen micótico [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]

### 6.1 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 c monoterapia en un estudio y como tratamiento complementario en cuatro estudios [consulte Estudios clínicos (14)].

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	7.6%	9.3%	7.6%

Infecciones genitales femeninas de origen micótico	1.5%	5.4%	6.4%
Infección de vías respiratorias superiores	3.8%	3.1%	4.0%
Aumento de la micción	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	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 cándida; 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.

#### Deterioro agudo de la función renal

El tratamiento con JARDIANZ se asoció a aumentos de la creatinina sérica y disminuciones de la TFGe (consulte la tabla 2). Los pacientes que tenían insuficiencia renal moderada al inicio presentaron mayores variaciones medias [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)].

En un estudio a largo plazo de desenlaces cardiovasculares, se observó que el deterioro agudo de la función renal revirtió tras la suspensión del tratamiento, lo que sugiere la influencia de alteraciones hemodinámicas agudas en los cambios de la función renal observados con empagliflozina.

Tabla 2 Cambios respecto del valor inicial de creatinina sérica y TFGe en la agrupación de cuatro estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración y el estudio sobre insuficiencia renal

		Agrupación de estudios de 24 semanas controlados con placebo		
		Placebo	JARDIANZ 10 mg	JARDIANZ 25 mg
Media de valores iniciales	N	825	830	822
	Creatinina (mg/dL)	0.84	0.85	0.85
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	87.3	87.1	87.8
Cambio a la semana 12	N	771	797	783
	Creatinina (mg/dL)	0.00	0.02	0.01
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.3	-1.3	-1.4
Cambio a la semana 24	N	708	769	754
	Creatinina (mg/dL)	0.00	0.01	0.01
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.3	-0.6	-1.4
		Insuficiencia renal moderada <sup>b</sup>		
		Placebo		JARDIANZ 25 mg
Media de valores iniciales	N	187	--	187
	Creatinina (mg/dL)	1.49	--	1.46
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	44.3	--	45.4
Cambio a la semana 12	N	176	--	179
	Creatinina (mg/dL)	0.01	--	0.12
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.1	--	-3.8
Cambio a la semana 24	N	170	--	171
	Creatinina (mg/dL)	0.01	--	0.10
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.2	--	-3.2
Cambio a la semana 52	N	164	--	162
	Creatinina (mg/dL)	0.02	--	0.11
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.3	--	-2.8
Cambio posterior al tratamiento <sup>c</sup>	N	98	--	103
	Creatinina (mg/dL)	0.03	--	0.02
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.16	--	1.48

a Casos en tratamiento observados.

b Subconjunto de pacientes del estudio sobre insuficiencia renal con una TFGe de 30 a menos de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

c Aproximadamente 3 semanas después de finalizar el tratamiento.

#### Hipoglucemia

En la tabla 3 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 3 Incidencia de eventos hipoglucémicos totales<sup>a</sup> y graves<sup>b</sup> en estudios clínicos controlados con placebo<sup>c</sup>

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 semanas <sup>d</sup> )	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 semanas <sup>d</sup> )	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

##### 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 [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]. 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.

## 6.2 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 [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Infección urinaria y pielonefritis [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

### **Posología y método de administración:**

Dosis recomendada

La dosis recomendada de JARDIANZ es de 10 mg una vez al día por las mañanas, con o sin alimentos. En los pacientes que toleren JARDIANZ, la dosis puede aumentarse a 25 mg [consulte Estudios clínicos (14)].

En pacientes con hipovolemia, se recomienda corregir este trastorno antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Vía de administración: Oral.

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ y periódicamente de allí en adelante.

No se debe iniciar el tratamiento con JARDIANZ en pacientes que tengan una TFGe inferior a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan una TFGe de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o superior.

Debe suspenderse el tratamiento con JARDIANZ si la TFGe desciende a menos de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

### **FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Las tabletas de JARDIANZ están disponibles de las siguientes maneras:

- Tabletas de 10 mg, de color amarillo claro, redondas, biconvexas, biseladas y recubiertas por película; de un lado tienen grabado "S 10" y del otro lado, el logo de Boehringer Ingelheim.
- Tabletas de 25 mg, de color amarillo claro, ovaladas, biconvexas y recubiertas; de un lado tienen grabado "S 25" y del otro lado, el logo de Boehringer Ingelheim.

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

Hipotensión

JARDIANZ causa la contracción del volumen intravascular. Después de iniciar el tratamiento con JARDIANZ puede que se produzca hipotensión sintomática [consulte Reacciones adversas (6.1)], especialmente en pacientes que tengan disfunción renal, ancianos, pacientes que tengan una presión arterial sistólica baja y pacientes que reciban diuréticos. Antes de iniciar un tratamiento con JARDIANZ, evalúe si hay contracción del volumen y corrija la volemia, si está indicado. Vigile la aparición de signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento, e incremente la vigilancia en situaciones clínicas en que se prevea una contracción del volumen [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].

## 5.2 Cetoacidosis

Se han identificado informes de cetoacidosis, una afección grave potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibían inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), incluido JARDIANZ. Se han informado casos mortales de cetoacidosis en pacientes que recibían JARDIANZ. JARDIANZ no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [consulte Indicaciones y uso (1)].

Se debe evaluar a los pacientes en tratamiento con JARDIANZ que presenten signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica grave para detectar posible cetoacidosis independientemente de si presentan glucemia, ya que la cetoacidosis asociada a JARDIANZ puede estar presente aun si los niveles de glucemia son inferiores a 250 mg/dL. Si se sospecha cetoacidosis, debe suspenderse el tratamiento con JARDIANZ, debe evaluarse al paciente y debe administrarse tratamiento sin demora. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina y sustitución de líquido y carbohidratos.

En muchos de los reportes posteriores a la comercialización, y en particular en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y la iniciación de tratamiento se retrasó porque los niveles de glucemia presentes eran inferiores a los que generalmente se esperan para la cetoacidosis diabética (habitualmente menos de 250 mg/dL). Los signos y síntomas en la presentación eran indicativos de deshidratación y acidosis metabólica grave e incluían náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos (no en todos), se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis, como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, menor ingesta calórica debido a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y alcoholismo.

Antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ, considere los factores de los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluyendo deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica y alcoholismo. En los pacientes tratados con JARDIANZ, considere el monitoreo para detectar cetoacidosis y suspender temporalmente el tratamiento con JARDIANZ en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

## 5.3 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal

JARDIANZ causa la contracción del volumen intravascular [consulte Advertencias y precauciones (5.1)] y puede causar insuficiencia renal [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesiones renales agudas (que en algunos casos han requerido hospitalización y diálisis) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, entre ellos JARDIANZ; algunos casos fueron de pacientes menores de 65 años de edad.

Antes de iniciar JARDIANZ, tenga en cuenta factores que puedan predisponer al paciente a una lesión renal aguda, como hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos). Considere suspender JARDIANZ temporalmente en situaciones de ingesta oral reducida (por ejemplo, por enfermedad o ayuno agudos) o pérdida de líquido (por ejemplo, por enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor); evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda. En caso de lesión renal aguda, suspenda rápidamente JARDIANZ e instaure el tratamiento que corresponda.

JARDIANZ aumenta la concentración de creatinina sérica y disminuye la TFGe. Los pacientes con hipovolemia pueden ser más susceptibles a estos cambios. Se pueden presentar anomalías de la función renal tras iniciar el tratamiento con JARDIANZ [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANZ y periódicamente de allí en adelante. Se recomienda hacer seguimientos más frecuentes de la función renal en pacientes que tengan una TFGe inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. JARDIANZ no se recomienda si la TFGe es persistentemente inferior a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y está contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [consulte Dosificación y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Uso en poblaciones específicas (8.6)].

#### 5.4 Infección urinaria y pielonefritis

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de infecciones graves de las vías urinarias, incluidas infección urinaria y pielonefritis que requirieron hospitalización en pacientes que recibían inhibidores del SGLT2, incluyendo JARDIANZ. El tratamiento con los inhibidores del SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias. Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y brinde tratamiento inmediato, si se indica [consulte Reacciones adversas (6)].

#### 5.5 Hipoglucemia durante el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta si JARDIANZ se administra en combinación con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Por lo tanto, podría ser necesario reducir la dosis de secretagogo de insulina o de insulina para aminorar el riesgo de hipoglucemia cuando se los administra en combinación con JARDIANZ.

#### 5.6 Infecciones genitales de origen micótico

JARDIANZ aumenta el riesgo de infecciones genitales de origen micótico [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Los pacientes que tenían antecedentes de infecciones genitales crónicas o recurrentes de origen micótico fueron más propensos a contraer estas infecciones. Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde.

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

JARDIANZ puede dar lugar a aumentos de C-LDL [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde.

### **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 [consulte 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 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 teratogena 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. 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 JARDIANZZ 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, 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.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de JARDIANZ en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

#### Uso geriátrico

No se recomienda hacer ningún cambio de la dosis de JARDIANZ en función de la edad [consulte Dosificación y administración (2)]. En estudios que evaluaron la eficacia de empagliflozina para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 2721 (32%) pacientes tratados con empagliflozina eran mayores de 65 años, y 491 (6%) eran mayores de 75 años. Se prevé que la eficacia glucémica de JARDIANZ disminuya en pacientes geriátricos que tengan insuficiencia renal [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]. En los pacientes mayores de 75 años, el riesgo de reacciones adversas asociadas a la hipovolemia aumentó al 2.1, 2.3 y 4.4% con el placebo, JARDIANZ 10 mg y JARDIANZ 25 mg, respectivamente. En los pacientes mayores de 75 años, el riesgo de infecciones de las vías urinarias aumentó al 10.5, 15.7 y 15.1% en pacientes asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANZ 10 mg y JARDIANZ 25 mg, respectivamente [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)].

#### Insuficiencia renal

Se evaluó la eficacia y la seguridad de JARDIANZ en un estudio de pacientes con insuficiencia renal leve y moderada [consulte Estudios clínicos (14.1)]. En este estudio, 195 pacientes expuestos a JARDIANZ presentaron una TFGe de entre 60 y 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 91 pacientes expuestos a JARDIANZ presentaron una TFGe de entre 45 y 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y 97 pacientes expuestos a JARDIANZ presentaron una TFGe de entre 30 y 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. El beneficio hipoglucemiante de JARDIANZ 25 mg disminuyó en los pacientes que presentaban empeoramiento de la función renal. Los riesgos de insuficiencia renal [consulte Advertencias y precauciones (5.3)], reacciones adversas de hipovolemia y reacciones adversas asociadas a infecciones de las vías urinarias aumentaron en pacientes que presentaban empeoramiento de la función renal.

En un estudio a gran escala de desenlaces cardiovasculares, hubo 1819 pacientes con TFGe menor que 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Los resultados de muertes cardiovasculares de este subgrupo concordaron con los resultados generales [consulte Estudios clínicos (14.2)].

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de JARDIANZ en pacientes que tienen insuficiencia renal grave o IRT ni en los que reciben diálisis. No se prevé que JARDIANZ sea eficaz en estas poblaciones de pacientes [consulte Dosificación y administración (2.2), Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)].

Insuficiencia hepática  
JARDIANZ puede administrarse a pacientes que tienen insuficiencia hepática [consulte Farmacología clínica]

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

#### **Sobredosis:**

En caso de una sobredosis de JARDIANZ, póngase en contacto con el Centro de control de envenenamiento. Tome las medidas de apoyo usuales (p. ej., eliminación del material sin absorber del tubo gastrointestinal, vigilancia clínica y tratamiento complementario) según lo imponga el estado clínico del paciente. No se ha estudiado si la empagliflozina puede eliminarse por hemodiálisis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

#### 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.

#### 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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%.

### **Metabolismo**

No se detectaron metabolitos importantes de la empagliflozina en el plasma humano; los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónido (2-, 3- y 6-O-glucurónido). 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.

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

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2017.

