

PRS/MMN/jcs
Nº Ref.:MT2112543/23

**MODIFICA A BOEHRINGER INGELHEIM LTDA.,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(EMPAGLIFLOZINA), REGISTRO SANITARIO Nº
F-26550/21**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 195/24
Santiago, 3 de enero de 2024

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Boehringer Ingelheim Ltda., por la que solicita **aprobación de una nueva indicación terapéutica, incluyendo una modificación del grupo etario** para el producto farmacéutico **JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg (EMPAGLIFLOZINA)**, registro sanitario Nº F-26550/21; el acuerdo de la Undécima Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, de fecha 17 de noviembre de 2023; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, se tuvo a la vista la presentación de Boehringer Ingelheim Ltda., por medio de la cual solicitó se le conceda una modificación terapéutica para el producto farmacéutico **JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg (EMPAGLIFLOZINA)**; registro sanitario Nº F-26550/21, de acuerdo a lo señalado en el artículo 65º, numeral 8 del Decreto Supremo Nº 3, del año 2010, del Ministerio de Salud, que consiste en una nueva indicación terapéutica, incluyendo una modificación del grupo etario, aprobado para el producto;

SEGUNDO: Que, como parte del proceso de evaluación se generó una solicitud de aclaración electrónica, con fecha 25 de septiembre de 2023, mediante la cual fue posible el ingreso de evidencia clínica complementaria a la solicitud, ingresando su respuesta con fecha 27 de septiembre de 2023;

TERCERO: Que, asimismo, forma parte del expediente el informe técnico de eficacia y seguridad externo de fecha 06 de noviembre de 2023;

CUARTO: Que, en este contexto, se ponderó como antecedente la evaluación y recomendación de la Undécima Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, realizada el 17 de noviembre de 2023, en la cual se recomendó la aprobación de la modificación terapéutica, establecer el requisito de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y una actualización del Plan de Manejo de Riesgos (PMR) como medidas de Farmacovigilancia;

QUINTO: Que, la información científica presentada y disponible permite avalar la modificación terapéutica que comprende un cambio en las indicaciones terapéuticas, incluyendo un nuevo grupo etario, por tanto se procede a su aprobación como se detalla en la parte resolutive; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUÉBASE una nueva indicación terapéutica, incluyendo una modificación del grupo etario para el producto farmacéutico **JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg (EMPAGLIFLOZINA)**, registro sanitario N° **F-26550/21**, inscrito a nombre de **Boehringer Ingelheim Ltda.**

La nueva indicación terapéutica aprobada, que incluye un cambio en el grupo etario, consiste en: Diabetes mellitus tipo 2

Control glicémico:

JARDIANCE está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos y niños de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2.

Prevención de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

2.- ESTABLÉCESE que en adelante las indicaciones terapéuticas autorizadas para este registro sanitario, consistirán en:

Diabetes mellitus tipo 2

Control glicémico:

JARDIANCE está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos y niños de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2.

Prevención de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca (IC)

JARDIANCE está indicado en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca (clase II-IV de New York Heart Association por sus iniciales en inglés NYHA) independiente de la fracción de eyección ventricular izquierda, con o sin diabetes mellitus tipo 2:

- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca;
- para demorar el deterioro de la función renal.

Enfermedad renal crónica

JARDIANCE está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de:

- progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte cardiovascular.
- Hospitalización por cualquier causa.

3.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

4.- El titular de este registro sanitario estará sujeto al envío de Informes Periódicos de Seguridad (IPS). Estos documentos deberán ser enviados al Subdepartamento Farmacovigilancia conforme al formato e idioma dispuesto por este Instituto, a través del correo cenimef@ispch.cl o vía Gestión de Productos y Servicios, en un plazo de 90 días hábiles luego de la fecha de cierre de datos del informe a presentar.

La periodicidad de presentación de IPS para este registro sanitario se determinará de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida a cualquier compañía farmacéutica en cualquier país (IBD), de acuerdo al siguiente esquema: durante los primeros dos años de comercialización, el informe deberá presentarse cada seis meses como máximo, durante los próximos tres años, en forma anual como máximo, y posteriormente, cada cinco años como máximo.

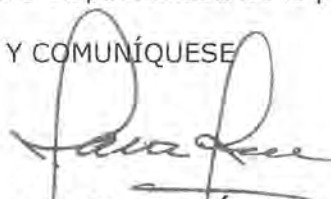
5.- Dejase establecido que, el titular de registro sanitario deberá informar al Subdepartamento de Farmacovigilancia el comienzo de la comercialización de esta especialidad farmacéutica, con el fin de controlar el requisito de presentación de IPS en los plazos estipulados, a través del envío de una carta formal vía correo cenimef@ispch.cl o vía Gestión de Productos y Servicios en un plazo de 20 días hábiles a contar de la fecha de la primera comercialización del producto o distribución a cualquier título.

6.- El titular de este registro sanitario debe presentar ante esta Autoridad, una actualización del Plan de Manejo de Riesgos (PMR), con el objeto de garantizar la seguridad de este producto farmacéutico. Es necesario que, durante todo el ciclo de vida del producto farmacéutico, el PMR sea evaluado y actualizado periódicamente, a medida que se disponga de nueva información.

La actualización del PMR deberá ser enviado al Subdepartamento Farmacovigilancia conforme al formato e idioma dispuesto por este Instituto, a través del correo cenimef@ispch.cl o vía Gestión de Productos y Servicios, en un plazo de 45 días hábiles contados a partir de la fecha de publicación o disponibilidad de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIÓN Y REGISTRO DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA

**JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Rossanna Aliaga San Martín



ENTREGA DE DOCUMENTOS

SECCIÓN GESTIÓN
DE PRODUCTOS Y
SERVICIOS

8.32

FECHA: 16-d-2024

NOMBRE DE LA EMPRESA: DOETTINGER FINGERHEIN LTDA

RETIRADO POR: Sergio Lopez

RUT: 9483871-f FIRMA:

TELÉFONO: 942235890

DESCRIPCIÓN DE DOCUMENTOS

REF: XC2168471/2023 RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO 335/2024 ✓

REF: 11688P/2023 RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO 278/2024 ✓

REF: DT2112543/2023 RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO 195/2024 CIA ✓

REF: DT2112546/2023 RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO 196/2024 CIA ✓

REF: DT2112530/2023 RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO 187/2024 CIA ✓

REF: DT2112538/2023 RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO 189/2024 CIA ✓

REF: RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO

REF: RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO

REF: RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO

REF: RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO

REF: RES/CER/OFIC/GUÍA/LIBRO

OTROS: Sección GPS

ENTREGADO POR:

DUPLICADO: CLIENTE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****JARDIANCE®**
EMPAGLIFLOZINA**Composición**

Los comprimidos recubiertos de JARDIANCE® contienen:

Empagliflozina: 10 o 25 mg

Excipientes: Conforme a última fórmula aprobada.**INDICACIONES****Diabetes mellitus tipo 2****Control glicémico:****JARDIANCE® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos y niños de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2. [1-10]****Prevención de eventos cardiovasculares:**JARDIANCE® está indicado en pacientes **adultos** con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca [11]

Insuficiencia cardíaca (IC)

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca (clase II-IV de New York Heart Association por sus iniciales en inglés NYHA) independiente de la fracción de eyección ventricular izquierda, con o sin diabetes mellitus tipo 2:

- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca;
- para demorar el deterioro de la función renal [12, 13]

Enfermedad renal crónica

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de:

- progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte cardiovascular.
- Hospitalización por cualquier causa [14]

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos. [15]

**Diabetes mellitus tipo 2**

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día con TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.**Insuficiencia cardíaca (IC)**

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver estudios clínicos). [12]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg***Enfermedad renal crónica*

La dosis recomendada de JARDIANCE[®] es de 10 mg una vez al día (ver estudios clínicos). [14]

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede utilizar empagliflozina 10 mg independientemente de la función renal. Sin embargo, dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con JARDIANCE[®] en pacientes sometidos a diálisis. [14]

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con insuficiencia renal grave. Si la TFGe cae por debajo de los 30 mL/min/1,73 m², la dosis recomendada de empagliflozina se limita a 10 mg y se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante adicional cuando fuera necesario (ver Advertencias y precauciones especiales). [3, 11, 16, 17]

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. [18].

Pacientes de edad avanzada

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

Terapia combinada

Cuando JARDIANCE[®] se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia. (Ver sección Interacciones y reacciones adversas) [1,5]

Dosis omitidas

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

Población pediátricaDiabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE[®] es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día (ver información general en Posología y Administración más arriba).

No se cuenta con datos disponibles para niños con TFGe <60 mL/min/1,73 m² ni niños menores de 10 años de edad. [10]

Insuficiencia cardíaca (IC)

La seguridad y la eficacia de JARDIANCE[®] para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en niños menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Enfermedad renal crónica

La seguridad y la eficacia de JARDIANCE[®] para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis

Se han informado casos de cetoacidosis, una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Si bien es menos probable que la cetoacidosis se produzca en pacientes sin diabetes mellitus, también se han informado casos en estos pacientes. [19]

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben evaluarse de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa sanguínea. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe suspender el uso de JARDIANCE®, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman JARDIANCE® son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación grave y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. JARDIANCE® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (ver Posología y administración). En los pacientes tratados con JARDIANCE®, considere descartar cetoacidosis y la interrupción temporal de JARDIANCE® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la cetoacidosis (p. ej., un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía). [20,21] En estas situaciones, se debe considerar el monitoreo de cuerpos cetónicos, incluso si se ha suspendido el tratamiento con JARDIANCE®. [22]

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en pacientes hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante infrecuente pero grave y potencialmente mortal. Entre los resultados graves se incluyen hospitalización, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe interrumpir y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario). [23]

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con TFGe <30 mL/min/1,73 m². (ver Posología y administración).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**Monitoreo de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la tensión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la tensión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años en adelante.

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

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). [24] Debe considerarse la suspensión temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver "Reacciones adversas").

ExcipientesLactosa (como monohidrato)

Los comprimidos de 10 mg contienen 162,5 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada y los comprimidos de 25 mg contienen 113 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

Sodio [104]

JARDIANCE® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente es "libre de sodio".

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Embarazo, lactancia y fertilidad**Embarazo

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. [25-28]



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****Lactancia**

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir el riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®. [29]

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad. [30]

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

INTERACCIONES**Interacciones farmacodinámicas*****Diuréticos***

La empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los del asa y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [31]

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina (ver secciones Posología y administración y Reacciones adversas) [1, 5]

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se debe utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico. [32]

Interacciones farmacocinéticas***Litio***

El uso concomitante de los inhibidores del SGLT2, que incluye la empagliflozina, con litio puede reducir los niveles sanguíneos de litio a través de un aumento de la excreción renal de litio. Por lo tanto, la concentración sérica de litio se debe monitorizar con mayor frecuencia después del inicio con empagliflozina o de los posteriores cambios de dosis. Derive el paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio. [33]

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450 [34-38]. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [39, 40]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7 [39]. Con dosis terapéuticas, el potencial de que la empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto [34-36, 38].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas [41]. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina provoque alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de captación OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [42]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores humanos de captación en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación [43].

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros medicamentos de uso frecuente. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos frecuentemente recetados.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos, y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [31, 44-54]

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. [31, 46, 48-57]

Población pediátrica

Se realizaron estudios de interacción en pacientes adultos únicamente.

REACCIONES ADVERSAS*Diabetes mellitus tipo 2*

Un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPARγ, con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. [58] Este grupo combinado incluye el estudio EMPA REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (media de edad: 63,1 años, el 9,3% de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5% eran mujeres) tratados con JARDIANCE® 10 mg/día (n = 2345), JARDIANCE® 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. [11] En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de los EA que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de tratamiento con placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg [58].



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Los estudios clínicos con diseño doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg [58].

La reacción adversa al medicamento producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas) [58].

Insuficiencia cardíaca (IC)

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (n=3726) o fracción de eyección preservada (n= 5985) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%). [12, 13]

Enfermedad renal crónica

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó pacientes con enfermedad renal crónica (n = 6609) quienes recibieron tratamiento con 10 mg de empagliflozina o placebo. Aproximadamente el 44% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2.

No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio EMPA-KIDNEY. [14]

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

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia durante la comercialización, según la clasificación por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [24] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d} [23]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^b [19]
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [59]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b [60] Angioedema ^b [61]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Sed
Investigaciones	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocritos ^c [62] Incremento de lípidos en suero ^c [62]

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

b Derivados de la experiencia durante la comercialización

c Ver sección de ensayos clínicos para información adicional

d Observados en pacientes con diabetes mellitus



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para los efectos secundarios independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de metformina [5], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [63]. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea [5] y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación)

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1%) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea [5], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [63]. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea [1].

Tabla 2 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23_(met), 1245.23_(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9_(lina+met) y 1245.25 – TS¹)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE® 10 mg	JARDIANCE® 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met+SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Graves (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas ² / 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Graves (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas) ³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Graves (%)	0%	0%	0,9%
EMPA-REG OUTCOME [®] (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9%	28%	27,6%
Graves (%)	1,5%	1,4%	1,3%

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

Grave: requirió asistencia

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

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

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (Ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4].

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE[®] 25 mg y placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE[®] 10 mg (8,8%). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE[®] en los pacientes con antecedentes de infecciones de las vías urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones de las vías urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino. [58]

Candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE[®] 10 mg (4,0%) y JARDIANCE[®] 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino y la diferencia en la frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave. [58]

Aumento de la micción

Tal como era de esperar por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE[®] 10 mg (3,5%) y JARDIANCE[®] 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE[®] (<1%). [58]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg***Depleción del volumen*

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la tensión arterial (ambulatoria), descenso de la tensión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6%, JARDIANCE® 25 mg 0,4% y placebo 0,3%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años en adelante. En los pacientes de ≥ 75 años (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3%). [58]

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

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

En los estudios doble ciego, controlados con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dL, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dL) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg $-1,34 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, empagliflozina 25 mg $-1,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de TFGe en el estudio de EMPA-REG outcome®). [64]

Población pediátrica

En el estudio DINAMO, se trataron 157 niños de 10 años de edad y más con diabetes tipo 2, de los cuales 52 recibieron empagliflozina, 52 linagliptina y 53 placebo (ver la sección de estudios clínicos).

Durante la fase comparativa con placebo, la reacción adversa al medicamento más frecuente fue la hipoglucemia (empagliflozina 10 mg y 25 mg, combinadas: 21%, placebo 9,4%).

Ninguno de estos eventos fue grave ni requirió asistencia.

En general, el perfil de seguridad en niños fue similar al perfil de seguridad en adultos con DM2. [10]

SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas. [65, 66]

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de apoyo que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Código ATC: A10BK03



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****Modo de acción**

La empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT2, con un valor de IC₅₀ de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT1 humano (IC₅₀ de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en el intestino. También se demostró una elevada selectividad para otros transportadores de la glucosa (GLUT) responsables de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos. [67, 68]

La expresión de SGLT2 en los riñones es elevada, mientras que la expresión en otros tejidos está ausente o es muy baja [68]. Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular hacia el torrente sanguíneo [69]. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hiperglucemia, es mayor la cantidad de glucosa que se filtra y se reabsorbe.

La empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con DMT2 mediante la reducción de la reabsorción de la glucosa renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y la TFG [69, 70]. Mediante la inhibición del SGLT2 en los pacientes con DMT2 e hiperglucemia, el exceso de glucosa se excreta a través de la orina.

En los pacientes con DMT2, la excreción de glucosa urinaria se incrementó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo constante durante el intervalo de dosificación de 24 horas. El aumento de la excreción de la glucosa urinaria se mantenía al final del período de tratamiento de 4 semanas, con un valor promedio de aproximadamente 78 g/día con dosis de empagliflozina de 25 mg administradas en una toma diaria. Este incremento de la excreción de glucosa urinaria condujo a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con DMT2. [71]

La empagliflozina (10 mg y 25 mg) mejora los niveles plasmáticos de glucosa tanto en ayunas como posprandiales. [72, 73]

El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía metabólica de la insulina, y esto contribuye a que el riesgo de hipoglucemia con este fármaco sea bajo [74, 75]. Se observó una mejoría de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluyendo el Modelo de Evaluación de la Homeostasis B (HOMA β) y el cociente proinsulina insulina. Además, la excreción de glucosa urinaria desencadena una pérdida calórica, asociada con pérdida de grasa corporal y reducción del peso corporal. [74, 75]

La glucosuria que se observa con la empagliflozina está acompañada de una ligera diuresis que puede contribuir a una reducción moderada y sostenida de la tensión arterial. [76]

La empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta el transporte de sodio hacia el túbulo distal. Esto puede tener un efecto sobre varias funciones fisiológicas, entre otras: el aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y la reducción de la presión intraglomerular, el descenso de la precarga y poscarga cardíacas, la regulación por disminución de la actividad simpática y la reducción de la tensión parietal ventricular izquierda según se evidencia por los valores más bajos de NT-proBNP lo que puede tener efectos beneficiosos en la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica así como en la preservación de la estructura y función renales. Además, otros efectos tales como un aumento de los hematocritos, un descenso en el peso corporal y la tensión arterial pueden contribuir a los efectos cardíacos y renales beneficiosos. [12-14, 77]

Ensayos clínicos***Diabetes mellitus tipo 2***

Un total de 17331 pacientes con diabetes tipo 2 fueron evaluados en 15 estudios clínicos doble ciego, comparativo con tratamiento activo y con placebo, de los cuales 4603 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg y 5567 recibieron empagliflozina 25 mg. Seis estudios tuvieron una duración del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

tratamiento de 24 semanas; en las extensiones de los estudios pertinentes y de otros estudios, los pacientes fueron expuestos a JARDIANCE[®] por un lapso de hasta 102 semanas.

El tratamiento con empagliflozina (10 mg y 25 mg) como monoterapia y en combinación con metformina, pioglitazona, sulfonilurea, inhibidores de la DPP 4 e insulina condujo a mejoras clínicamente relevantes en los valores de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (GPA), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, respectivamente). La administración de empagliflozina 25 mg condujo a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron un valor objetivo de HbA1c de <7% y a una menor cantidad de pacientes que requirieron rescate glucémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Hubo una mejoría clínicamente significativa en los valores de HbA1c en todos los subgrupos de sexo, raza, región geográfica, tiempo desde el diagnóstico de DM2, índice de masa corporal, resistencia a la insulina en base al HOMA IR y función de las células beta en base al HOMA β . La presencia de HbA1c inicial más elevada se asoció con un mayor grado de reducción de los valores de HbA1c. Se observó una reducción clínicamente significativa de los niveles de HbA1c en los pacientes con TFGe >30 mL/min/1,73 m² (ver Posología y administración, Pacientes con insuficiencia renal). En los pacientes de 75 años y más, se observó una menor eficacia de JARDIANCE[®].

Empagliflozina como monoterapia [6, 78, 79]

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina (10 mg y 25 mg) como monoterapia se evaluaron en un estudio doble ciego, comparativo con tratamiento activo y placebo, de 24 semanas de duración, en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento con JARDIANCE[®] condujo a reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c, peso corporal y PAS en comparación con el placebo (Tabla 3) y a una reducción clínicamente significativa en los valores de GPA. Se observó un descenso numérico en la PAD, pero no alcanzó una significancia estadística frente al placebo (1,0 mmHg para empagliflozina 10 mg, 1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, 0,5 mmHg para el placebo y +0,7 mmHg para sitagliptina).

En un análisis prespecificado de pacientes (n = 201) con un valor inicial de HbA1c $\geq 8,5\%$ a $\leq 10\%$, la empagliflozina condujo a una reducción en los valores de HbA1c respecto del nivel inicial de 1,44% para empagliflozina 10 mg, de 1,43% para empagliflozina 25 mg, de +0,01% para el placebo y de 1,04% para la sitagliptina.

En la extensión doble ciego, comparativa con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA1c (cambio respecto del nivel inicial de 0,65% para empagliflozina 10 mg, de 0,76% para empagliflozina 25 mg, de +0,13% para placebo y de 0,53% para sitagliptina), peso corporal (cambio respecto del nivel inicial de 2,24 Kg para empagliflozina 10 mg, de 2,45 Kg para empagliflozina 25 mg, de 0,43 Kg para placebo y de +0,10 Kg para sitagliptina) y tensión arterial (PAS: cambio respecto del nivel inicial de 4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, de 4,2 mmHg para empagliflozina 25 mg, de 0,7 mmHg para placebo y de 0,3 mmHg para sitagliptina, PAD: cambio respecto del nivel inicial de 1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, de 1,6 mmHg para empagliflozina 25 mg, de 0,6 mmHg para placebo y de 0,1 mmHg para sitagliptina) se mantuvieron hasta la Semana 76.

El tratamiento con JARDIANCE[®] en un régimen diario mejoró significativamente los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA-B.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Tabla 3 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)¹ de JARDIANCE[®] como monoterapia (Conjunto de Análisis Total)

JARDIANCE [®] como monoterapia	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Sitagliptina 100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Nivel basal (media)	7,91	7,87	7,86	7,85
Cambio respecto del nivel basal ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
N	226	223	223	223
GPA (mg/dL) [mmol/L]⁴				
Nivel basal (media)	154,7 [8,59]	152,8 [8,48]	152,6 [8,47]	147,1 [8,17]
Cambio respecto del nivel basal ²	11,8 [0,65]	-19,4 [-1,08]	-24,5 [-1,36]	-6,9 [-0,38]
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 95%)		-31,2 (-36,6, -25,8) [-1,73 (-2,03, -1,43)]	-36,2 (-41,7, -30,8) [-2,01 (-2,31, -1,71)]	-18,7 (-24,2, -13,2) [-1,04 (-1,34, -0,73)]
N	228	224	224	223
Peso corporal (Kg)				
Nivel basal (media)	78,23	78,35	77,80	79,31
Cambio respecto del nivel basal ²	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ⁴
N	228	224	224	223
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
N	228	224	224	223
PAS (mmHg)³				
Nivel basal (media)	130,4	133,0	129,9	132,5
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ⁴

¹ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF, *last observation carried forward*)

² Media ajustada en función del valor basal y la estratificación

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

⁴ Intervalo de confianza (IC) del 95%.

⁵ No evaluado para la determinación de la significancia estadística, no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

*Valor p<0,0001

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina [5, 78, 79]

Se realizó un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con metformina. El tratamiento con JARDIANCE[®] condujo a mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de GPA y tensión arterial en comparación con el placebo (Tabla 4).

En la extensión doble ciego, comparativa con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA1c (cambio respecto del nivel inicial de 0,62% para empagliflozina 10 mg, de 0,74% para empagliflozina 25 mg y de 0,01% para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel inicial de 2,39 Kg para empagliflozina 10 mg, de 2,65 Kg para empagliflozina 25 mg y de 0,46 Kg para placebo) y tensión arterial (PAS: cambio respecto del nivel inicial de 5,2 mmHg para empagliflozina 10 mg, de 4,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y de 0,8 mmHg para placebo, PAD: cambio respecto del nivel inicial

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

de 2,5 mmHg para empagliflozina 10 mg, de 1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg y de 0,5 mmHg para placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 4 JARDIANCE® como tratamiento complementario de un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

¹ Media ajustada para valor basal y estratificación.

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

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

* Valor p <0,0001

Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo [80]

Se realizó un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento combinado de empagliflozina y metformina (5 mg y 500 mg; 5 mg y 1000 mg; 12,5 mg y 500 mg, y 12,5 mg y 1000 mg dos veces al día) produjo mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y condujo a reducciones significativamente mayores en la GPA y el peso corporal en comparación con los componentes individuales. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c ≥7,0% y tratados empagliflozina combinada con metformina logró un valor objetivo de HbA1c de <7% en comparación con los componentes individuales (Tablas 5 y 6).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 5 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² del tratamiento combinado de empagliflozina 10 mg y metformina en comparación con los componentes individuales

	Empagliflozina 10 mg + metformina 1000 mg ^a	Empagliflozina 10 mg + metformina 2000 mg ^a	Empagliflozina 10 mg (qd)	Metformina 1000 mg ^a	Metformina 2000 mg ^a
N	161	167	169	167	162
HbA1c (%)					
Nivel basal (media)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	153	161	159	166	159
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
N	161	166	168	165	164
GPA (mg/dL) [mmol/L]					
Nivel basal (media)	165,9 [9,2]	163,7 [9,1]	170,0 [9,4]	172,6 [9,6]	169,0 [9,4]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-45,5 [-2,5]	-47,8 [-2,7]	-32,9 [-1,8]	-17,2 [-1,0]	-32,1 [-1,8]
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-12,6** (-19,1, -6,0) ^b [-0,7 (-1,1, -0,3)]	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b [-0,8 (-1,2, -0,5)]			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-28,2** (-35,0, -21,5) ^b [-1,6 (-1,9, -1,2)]	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b [-0,9 (-1,2, -0,5)]			
N	161	165	168	166	162
Peso corporal (Kg)					
Nivel basal (media)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

^a Administradas en dos dosis iguales por día.

^b Grupo completo de análisis (casos observados) utilizando el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó tratamiento, función renal, región, visita, interacción visita por tratamiento y nivel basal de HbA_{1c}; la GPA incluyó además el nivel basal de GPA; el peso incluyó además el nivel basal del peso.

¹ Media ajustada en función del valor basal.

² Los análisis se realizaron para el conjunto de análisis total (FAS, *full analysis set*) utilizando el enfoque de casos observados (OC, *observed cases*).

* Valor p ≤ 0,0062 para HbA_{1c}.

** Análisis exploratorio: valor p ≤ 0,0002 para GPA y valor p < 0,0001 para peso corporal

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Tabla 6 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² del tratamiento combinado de empagliflozina 25 mg y metformina en comparación con los componentes individuales como monoterapia

	Empagliflozina 25 mg + metformina 1000 mg ^a	Empagliflozina 25 mg + metformina 2000 mg ^a	Empagliflozina 25 mg qd	Metformina 1000 mg ^a	Metformina 2000 mg ^a
N	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Nivel basal (media)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	159	163	158	166	159
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
N	163	167	163	165	164
GPA (mg/dL) [mmol/L]					
Nivel basal (media)	171,2 [9,5]	167,9 [9,3]	176,9 [9,8]	172,6 [9,6]	169,0 [9,4]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-44,0 [-2,4]	-51,0 [-2,8]	-28,0 [-1,6]	-17,2 [-1,0]	-32,1 [-1,8]
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-16,0** (-22,8, -9,2) ^b [-0,9 (-1,3, -0,5)]	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b [-1,3 (-1,6, -0,9)]			
Comparación vs. metformina (IC del 95%) ¹	-26,7** (-33,5, -20,0) [-1,5 (-1,9, -1,1)]	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b -1,0 (-1,4, -0,7)]			
N	165	167	162	166	162
Peso corporal (Kg)					
Nivel basal (media)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparación vs. empagliflozina (IC del 95%) ¹	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b			

^a Administradas en dos dosis iguales por día.

^b Grupo completo de análisis (casos observados) utilizando el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó tratamiento, función renal, región, visita, interacción visita por tratamiento y nivel basal de HbA1c; la GPA incluyó además el nivel basal de GPA; el peso incluyó además el nivel basal del peso.

¹ Media ajustada en función del valor basal.

² Los análisis se realizaron para el grupo completo de análisis (FAS) utilizando el enfoque de casos observados (OC).

* Valor p ≤ 0,0056 para HbA1c

**Análisis exploratorio: valor p < 0,0001 para GPA y valor p < 0,0001 para peso corporal.

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea [5, 78, 79]

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. El tratamiento con JARDIANCE[®] condujo a mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

reducciones clínicamente significativas en los valores de GPA y presión arterial en comparación con el placebo (Tabla 7).

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

Tabla 7 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total)

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

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

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

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

* Valor p <0,0001.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de pioglitazona (+/- metformina) [7, 68, 69]

La eficacia y la seguridad de la empagliflozina se evaluaron en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con un régimen de una combinación de metformina y pioglitazona o de pioglitazona sola. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis ≥ 30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c, la GPA y el peso corporal y a reducciones clínicamente significativas en la tensión arterial en comparación con el placebo (Tabla 8).

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

Tabla 8 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de JARDIANCE[®] como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona con o sin metformina (Conjunto de Análisis Total)

Tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	8,16	8,07	8,06
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c $\geq 7\%$²	7,7	23,8	30,0
N	165	163	168
GPA (mg/dL) [mmol/L]			
Nivel basal (media)	151,93 [8,43]	152,0 [8,44]	151,86 [8,43]
Cambio respecto del nivel basal ¹	6,47 [0,37]	-17,0 [-0,94]	-21,99 [-1,23]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-23,5* (-31,8, -15,1) [-1,32 (-1,72, -0,91)]	-28,46* (-36,7, -20,2) [-1,61 (-2,01, -1,21)]
N	165	165	168
Peso corporal (Kg)			
Nivel basal (media)	78,1	77,97	78,93
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%³	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	125,7	126,5	125,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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

* Valor $p < 0.0001$.

Empagliflozina y linagliptina en pacientes sin tratamiento previo [81]

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

Tabla 9 Resultados de un estudio de 24 y 52 semanas (LOCF)¹ aleatorizado, doble ciego, controlado, de empagliflozina y linagliptina como combinación de dosis fija en pacientes sin tratamiento previo

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA_{1c} [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Valor p	0,1785	no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	no evaluado	--	--	--
HbA_{1c} [%] – 52 semanas⁴					
Media basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 52 ¹	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada (SE)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada (SE)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dL] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
IC del 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
IC del 95,0%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: peso corporal [Kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,3}	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
IC del 95,0%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: pacientes con HbA_{1c} <7,0% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Con HbA _{1c} <7,0% en la Semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Cociente de probabilidades (OR)	1,893	2,961	--	--	--
IC del 95,0%	1,095, 3,274	1,697, 5,169	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Comparación ⁵ vs. lina 5 mg					
Cociente de probabilidades	3,065	4,303	--	--	--
IC del 95,0%	1,768, 5,314	2,462, 7,522	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--

¹ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

² Media ajustada por valor basal y estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones frente a empagliflozina fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (empa 25 / lina 5 vs. empa 25; media ajustada 0,19 (CI del 95% 0,65, 1,03) Kg; empa 10 / lina 5 vs. empa 10; 0,07 (0,91, 0,77) Kg).

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios. La especificación "no evaluado" significa que falló la prueba jerárquica previa en la secuencia confirmatoria, por lo que no se realizó la prueba posterior.

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

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

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina [81]

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con las dos dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA_{1c} y GPA, en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con empagliflozina 10 o 25 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindaron mejorías estadísticamente significativas en términos de peso corporal.

Una mayor proporción de pacientes con un valor inicial de HbA_{1c} ≥7,0% y tratados con la FDC de empagliflozina/linagliptina logró un valor objetivo de HbA_{1c} de <7% en comparación con los componentes individuales. (Tabla 10)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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

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

Tabla 10 Resultados de un estudio de 24 y 52 semanas (LOCF)¹ aleatorizado, doble ciego, controlado, de empagliflozina y linagliptina administradas como combinación de dosis fija como tratamiento complementario en pacientes con un control inadecuado con un régimen de metformina

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA_{1c} [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA_{1c} [%] – 52 semanas⁴					
Media basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 52 ^{1,2}	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dL] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	133	134	139	136	127
Media basal (SE)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	--	--	--
IC del 95,0%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	0,0015	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	--	--	--
IC del 95,0%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración secundario clave: peso corporal [Kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (SE)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2,3}	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	-2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	--	--	--
IC del 95,0%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: pacientes con HbA_{1c} <7,0% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Con HbA _{1c} <7,0% en la Semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Cociente de probabilidades	4,191	4,500	--	--	--
IC del 95,0%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparación ⁵ vs. lina 5 mg					
Cociente de probabilidades	3,495	2,795	--	--	--
IC del 95,0%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Valor p	<0,0001	0,0005	--	--	--

¹ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

² Media ajustada en función del valor basal y estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG_e (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones frente a empagliflozina fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (empa 25 / lina 5 vs. empa 25: media ajustada 0,19 (IC del 95% -0,65, 1,03) Kg; empa 10 / lina 5 vs. empa 10: -0,07 (-0,91, 0,77) Kg).

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

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

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

Empagliflozina vs. placebo en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina [63]

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina, el tratamiento durante 24 semanas con ambas dosis (10 mg y 25 mg) de empagliflozina brindó mejoras estadísticamente significativas en los parámetros de HbA_{1c}, GPA y peso corporal en comparación con el placebo (tratamiento de base de linagliptina 5 mg). Una cantidad mayor y estadísticamente significativa de pacientes con un valor inicial de HbA_{1c} ≥7,0% y tratados con empagliflozina logró un valor objetivo de HbA_{1c} de <7% en comparación con el placebo (tratamiento de base de linagliptina 5 mg) (Tabla 11). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina, tanto la PAS como la PAD evidenciaron una disminución de 2,6/ 1,1 mmHg (no especific. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y de 1,3/ 0,1 mmHg (no especific. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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

Tabla 11 Parámetros de eficacia con los que se comparó la empagliflozina frente al placebo como tratamiento complementario en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina 5 mg.

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA1c (%) - 24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GPA (mmol/L) - 24 semanas³			
N	109	109	106
Nivel basal (media)	9,32	9,44	9,04
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-1,46	-1,75	0,34
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,80 (-2,31, -1,28) p<0,0001	-2,09 (-2,61, -1,57) p<0,0001	
Peso corporal-24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media) en Kg	88,4	84,4	82,3
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%) ¹	-2,8 (3,5, 2,1) p<0,0001	-2,2 (2,9, 1,5) p<0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c >7% - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparación vs. placebo (Cociente de probabilidades) (IC del 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Los pacientes aleatorizados al grupo de empagliflozina 10 mg estaban recibiendo empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg o empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg con tratamiento de base de metformina.

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

³ El modelo MMRM incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica, visita, tratamiento e interacción visita por tratamiento, sobre la base del FAS (OC). Para los valores de GPA, también se incluye el valor basal de GPA. Para el valor del peso, también se incluye el valor basal del peso.

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

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

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

Datos de 2 años de empagliflozina como tratamiento complementario de la metformina en comparación con la glimepirida [82]

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg frente a la glimepirida (4 mg) en pacientes con un control glicémico inadecuado con monoterapia de metformina, el tratamiento con un régimen diario de empagliflozina 25 mg condujo a una reducción no inferior en los valores de HbA_{1c}, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de GPA, en comparación con la glimepirida (Tabla 12). La empagliflozina 25 mg en un régimen diario condujo a una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, la presión arterial sistólica y diastólica (cambio respecto del nivel basal en la PAD de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, $p < 0,0001$).

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

Tabla 12 Resultados de la semana 104 (LOCF)⁴ de un estudio con control activo en el que se comparó la empagliflozina frente a la glimepirida como tratamiento complementario a un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

N	765	780
PAS (mmHg)³		
Nivel basal (media)	133,4	133,5
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	2,5
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹ Media ajustada en función del valor basal y estratificación.

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

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

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

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

** Valor p < 0,0001.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de MDI de insulina y metformina [83]

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

En la Semana 18, la empagliflozina brindó a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c} en comparación con el placebo (Tabla 13). Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} ≥7,0% (19,5% de los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y 31,0% de los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg) lograron un valor objetivo de HbA_{1c} de <7% en comparación con el placebo (15,1%).

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

Tabla 13 Resultados obtenidos a las 18 y 52 (LOCF)⁵ semanas en un estudio controlado con placebo de empagliflozina como tratamiento complementario de dosis diarias múltiples de insulina con metformina²

Empagliflozina como complemento del tratamiento con insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	188	186	189
HbA_{1c} (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA_{1c} (%) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Empagliflozina como complemento del tratamiento con insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
Pacientes (%) que lograron valores de HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥7% en la semana 52¹	26,5	39,8	45,8
N	188	186	189
GPA (mg/dL) [mmol/L] en la semana 52⁵			
Nivel basal (media)	151,6 [8,41]	159,1 [8,83]	150,3 [8,34]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,3 [-0,02]	-19,7 [-1,09]	-23,7 [-1,31]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-19,3 (-27,9, -10,8) [-1,07 (-1,55, -0,6)]	-23,4 (-31,8, -14,9) [-1,30 (-1,77, -0,83)]
N	115	118	117
Dosis de insulina (UI/día) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	89,94	88,57	90,38
Cambio respecto del nivel basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Peso corporal (Kg) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
N	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Nivel basal (media)	132,6	134,2	132,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferencia respecto del placebo ^{1,4} (IC del 95%)		-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4 (-3,7, 0,8)

¹ Media ajustada en función del valor basal y estratificación.

² Semana 18: FAS (*Full Analysis Set*; Conjunto de Análisis Total); semana 52: PPS (*Per-Protocol Set*; Conjunto por Protocolo) - Pacientes que Completaron - 52

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

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

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

⁶ Semana 52: FAS

* Valor p <0,0001.

** Valor p <0,005.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal [1]

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

En la semana 18, la empagliflozina (10 mg o 25 mg) brindó una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c} en comparación con el placebo. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} ≥7,0% logró un valor objetivo de HbA_{1c} de <7% en comparación con el placebo. A las 78 semanas, la empagliflozina brindaba una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA_{1c} y una reducción de la necesidad de insulina en comparación con el placebo (Tabla 14).

En la Semana 78, la empagliflozina brindó una reducción en los valores de GPA de -10,51 mg/dL [-0,58 mmol/L] para empagliflozina 10 mg, de -17,43 mg/dL [-0,3 mmol/L] para

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

empagliflozina 25 mg y de -5,48 mg/dL [-0,97 mmol/L] para el placebo), en el peso corporal (-2,47 Kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 Kg para empagliflozina 25 mg y +1,16 Kg para placebo, $p < 0,0001$), en la presión arterial (PAS: -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,1 mmHg para placebo, PAD: -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,3 mmHg para placebo).

Tabla 14 Resultados obtenidos a las 18 y 78 semanas (LOCF) en un estudio comparativo con placebo de JARDIANCE® como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin metformina o una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Completo; Pacientes que Completaron)

Tratamiento complementario de un régimen de insulina basal +/- metformina o una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,10	8,26	8,34
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) en la Semana 78			
Nivel basal (media)	8,09	8,27	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Dosis de insulina basal (UI/día) en la Semana 78			
Nivel basal (media)	47,84	45,13	48,43
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ Media ajustada en función del valor basal y estratificación.

* Valor $p < 0,0001$.

** Valor $p < 0,025$.

Empagliflozina como complemento del tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)
 La eficacia y seguridad de empagliflozina como tratamiento complementario de los inhibidores de la DPP-4 más metformina, con o sin un antidiabético oral adicional, se evaluó en 160 pacientes con riesgo cardiovascular alto. El tratamiento con empagliflozina durante 28 semanas redujo los niveles de HbA_{1c} en comparación con el placebo (cambio respecto del nivel basal de -0,54% para empagliflozina 10 mg, de -0,52% para empagliflozina 25 mg y de -0,02% para placebo).

Pacientes con insuficiencia renal, datos de 52 semanas en un estudio controlado con placebo [3]

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

El tratamiento con JARDIANCE® condujo a una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA_{1c} y a una mejoría clínicamente significativa en la GPA (glucosa plasmática en ayunas), el peso corporal y la presión arterial en comparación con el placebo para la Semana 24 (Tabla 15). La mejoría en la HbA_{1c}, la GPA, el peso corporal y la presión arterial se mantuvo hasta la Semana 52.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 15 Resultados obtenidos a las 24 semanas (LOCF) en un estudio comparativo con placebo de JARDIANCE® en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal (Conjunto de Análisis Total)

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Placebo	Empagliflozina 25 mg
	TFGe ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73 m ²			TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Nivel basal (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c $< 7\%$ con un valor basal de HbA1c $\geq 7\%$²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
GPA (mg/dL) [mmol/L]²					
Nivel basal (media)	144,8 [8,04]	146,0 [8,10]	148,4 [8,24]	153,4 [7,98]	134,0 [7,92]
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,7 [0,31]	-13,9 [-0,77]	-18,1 [-1,00]	10,2 [0,56]	-9,3 [-7,92]
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-19,6 (-29,2, -9,9) [-1,09 (-1,62, -0,55)]	-23,8 (-33,5, -14,0) [-1,32 (-1,86, -0,78)]		-19,4* (-27,2, -11,6) [-11,08 (-1,51, -0,64)]
N	95	98	97	187	187
Peso corporal (Kg)²					
Nivel basal (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
PAS (mmHg)²					
Nivel basal (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

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

* p < 0,0001.

Glucosa posprandial de 2 horas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Pacientes con valores basales elevados de HbA_{1c} >10%

En un análisis preespecificado de datos combinados de tres estudios de fase 3, el tratamiento con un régimen de diseño abierto de empagliflozina 25 mg en pacientes con hiperglicemia severa (N=184, valor basal de HbA_{1c} de 11,15%) condujo a una reducción clínicamente significativa en los valores de HbA_{1c} respecto del nivel basal (-3,27%) en la semana 24 [84].

Peso corporal

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

Circunferencia de cintura

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

Presión arterial [2]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina (10 mg o 25 mg) se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial que estaban recibiendo diferentes tratamientos antidiabéticos y hasta 2 tratamientos antihipertensivos (Tabla 16).

El tratamiento con empagliflozina en un régimen de una toma diaria condujo a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c} y en los valores medios de 24 horas de presión arterial sistólica y diastólica determinados por monitoreo ambulatorio de la presión arterial. El tratamiento con empagliflozina se tradujo en reducciones en los valores de PAS en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -0,67 mmHg para el placebo, de -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -5,47 mmHg para la empagliflozina 25 mg) y en los valores de PAD en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -1,13 mmHg para el placebo, de -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -3,02 mmHg para la empagliflozina 25 mg).

Tabla 16 Resultados obtenidos a las 12 semanas (LOCF)³ en un estudio comparativo con placebo de JARDIANCE® en pacientes con diabetes tipo 2 con tensión arterial no controlada (Conjunto de Análisis Total)

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	271	276	276
HbA_{1c} (%) en la Semana 12			
Nivel basal (media)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS de 24 horas en la Semana 12			
Nivel basal (media)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

PAD de 24 horas en la Semana 12²			
Nivel basal (media)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Media ajustada en función del valor basal y la estratificación.

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

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

* Valor p <0,0001.

** Valor p = 0,0008.

En un análisis preespecificado de datos combinados de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina condujo a una reducción en los valores de presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg -3,9 mmHg, empagliflozina 25 mg -4,3 mmHg) en comparación con el placebo (-0,5 mmHg), y en los valores de presión arterial diastólica (empagliflozina 10 mg -1,8 mmHg, empagliflozina 25 mg -2,0 mmHg) en comparación con el placebo (-0,5 mmHg), en la Semana 24, que se mantuvo hasta la Semana 52.

Parámetros de Laboratorio

Incremento del hematocrito

En un análisis de seguridad (pool de todos los pacientes con diabetes, n=13,402), los cambios promedio desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el -0,1% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME[®], los valores de hematocrito volvieron hacia los valores basales después de un período de seguimiento de 30 días después de suspender el tratamiento. [53]

Aumento de lípidos en suero

En un análisis de seguridad (pool de todos los pacientes con diabetes, n=13,402), los aumentos promedio respecto al inicio para empagliflozina 10 mg y 25 mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 4,9% y 5,7% versus 3,5%; HDL-colesterol 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; LDL-colesterol en un 9,5% y un 10,0% frente a 7,5% y triglicéridos 9,2% y 9,9% frente a 10,5%. [53]

Resultados de seguridad cardiovascular [11]

El estudio EMPA-REG OUTCOME[®] fue un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que investigó el efecto de JARDIANCE[®] como tratamiento complementario a la terapia estándar para reducir los eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2 y uno o más factores de riesgo cardiovascular, incluyendo arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, antecedentes de infarto de miocardio (IM), o antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV). El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento en el criterio compuesto de muerte CV, IM no fatal, ACV no fatal (episodios cardiovasculares graves (MACE-3)). Otros criterios de valoración preespecificados que analizaron resultados clínicamente relevantes evaluados de manera exploratoria fueron la muerte CV, el compuesto de insuficiencia cardíaca que requería internación o muerte CV, mortalidad por todas las causas y el compuesto de nefropatía nueva o empeoramiento del cuadro de nefropatía.

Se trató a un total de 7.020 pacientes con JARDIANCE[®] (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) y permanecieron en seguimiento por una mediana de 3,1 años. La población incluía un 72,4% de personas de raza blanca, 21,6% asiática y 5,1% negra. La edad promedio era 63 años y el 71,5% de los pacientes eran de sexo masculino. En la condición inicial, aproximadamente el 81% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, el 65% con betabloqueadores, el 43% con diuréticos, el 89% con anticoagulantes y el 81% con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

hipolipemiantes. Aproximadamente el 74% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con metformina en la condición inicial, el 48% con insulina y el 43% con sulfonilurea.

Alrededor de la mitad de los pacientes (52,2%) tenía un valor de TFGe de 60-90 mL/min/1,73 m², el 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m² y el 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m². La presión arterial sistólica media fue de 136 mmHg, la presión arterial diastólica fue de 76 mmHg, el valor de LDL fue de 86 mg/dL, el valor de HDL fue de 44 mg/dL, y la relación albúmina urinaria-creatinina (UACR) fue de 175 mg/g en la condición inicial.

Disminución del riesgo de muerte CV y de la mortalidad por todas las causas

JARDIANCE[®] fue superior en cuanto a la reducción del criterio de valoración compuesto primario de muerte cardiovascular, IM no fatal o ACV no fatal en comparación con el placebo. El efecto del tratamiento reflejó una reducción significativa de las muertes cardiovasculares sin una modificación significativa en el IM no fatal o el ACV no fatal (Tabla 17 y Figura 1).

JARDIANCE[®] también mejoró la sobrevida general (Tabla 17 y Figura 2), como consecuencia de la reducción en las muertes cardiovasculares observada con JARDIANCE[®]. No se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre la empagliflozina y el placebo en la mortalidad no cardiovascular.

Tabla 17 Efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la mortalidad (Conjunto de pacientes tratados*)

	Placebo	Empagliflozina (10 y 25 mg, combinados)
N	2.333	4.687
Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, IM no fatal, o ACV no fatal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95,02%)**		0,86 (0,74, 0,99)
valor p para la superioridad		0,0382
Muerte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
valor p		<0,0001
IM no fatal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
valor p		0,2189
ACV no fatal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
valor p		0,1638
Mortalidad por todas las causas N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
valor p		<0,0001
Mortalidad no CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

* Pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento del estudio.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 1 Tiempo transcurrido hasta la aparición de muerte CV

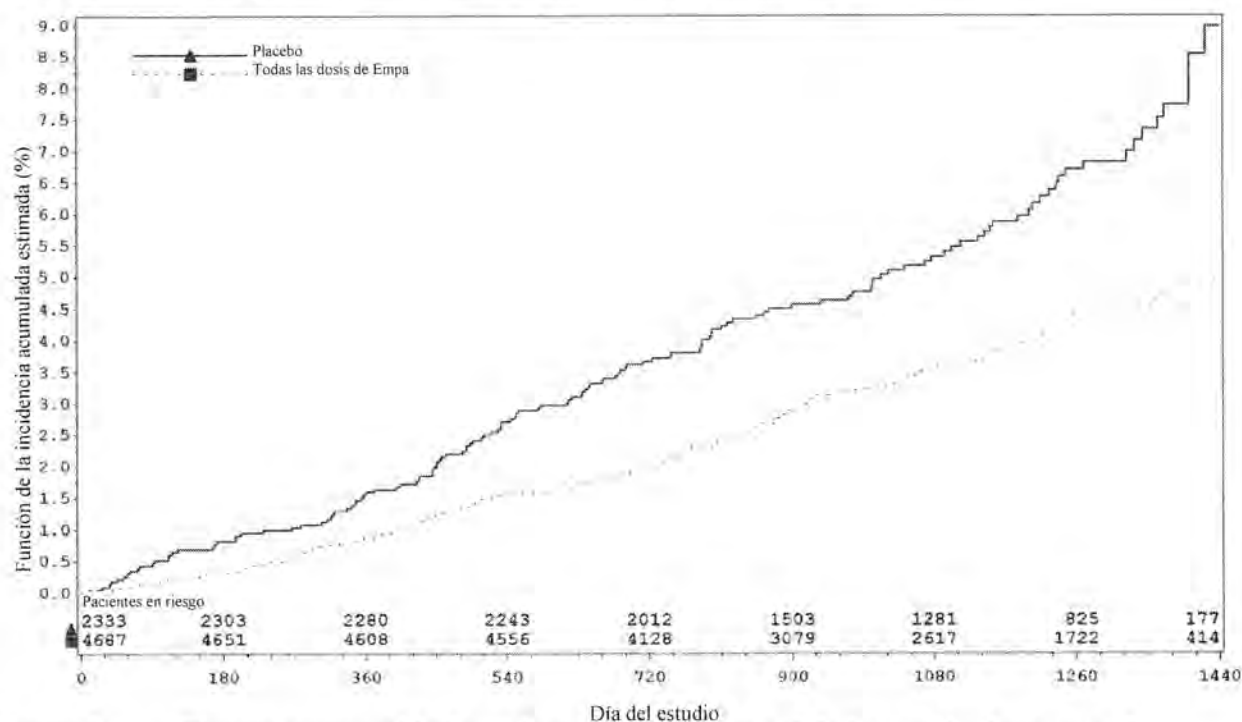
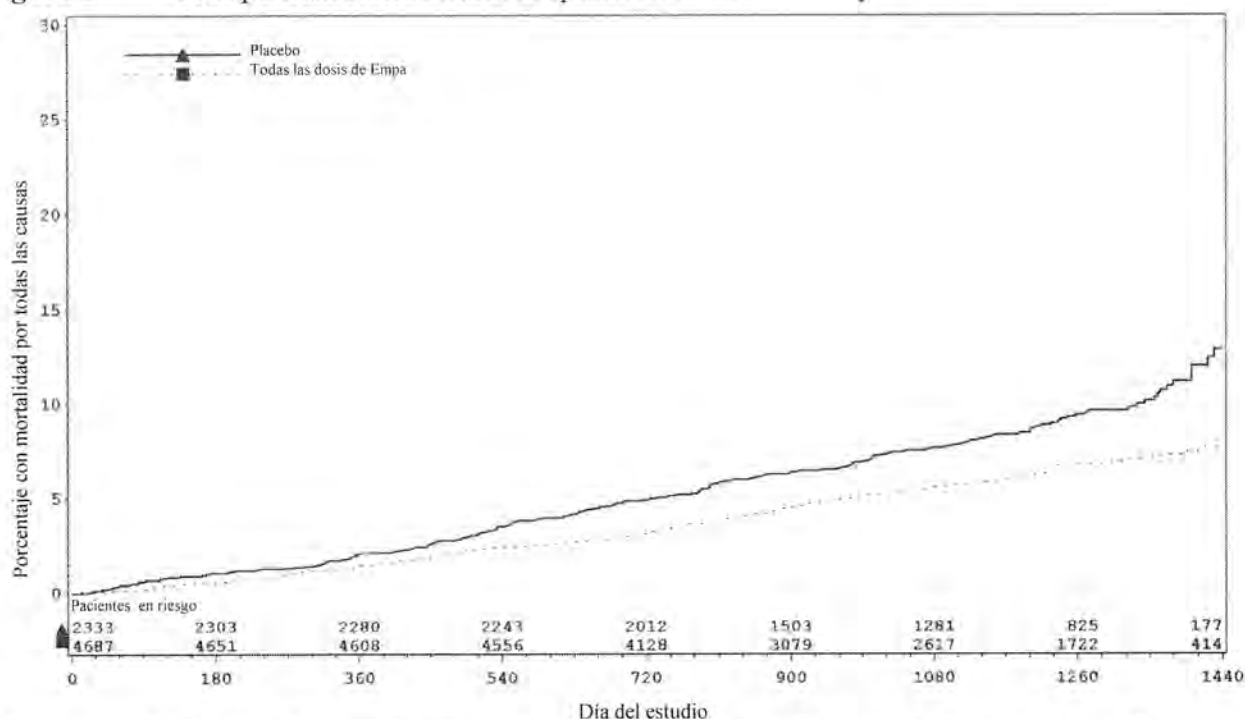


Figura 2 Tiempo transcurrido hasta la aparición de mortalidad por todas las causas *



* Estimación de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la aparición de la mortalidad por todas las causas, empagliflozina combinada vs. placebo – conjunto de pacientes tratados

Disminución del riesgo de insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte CV

JARDIANCE® redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (Tabla 18 y Figura 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 18 Efecto del tratamiento sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (excluido el ACV fatal) (Conjunto de pacientes tratados*)

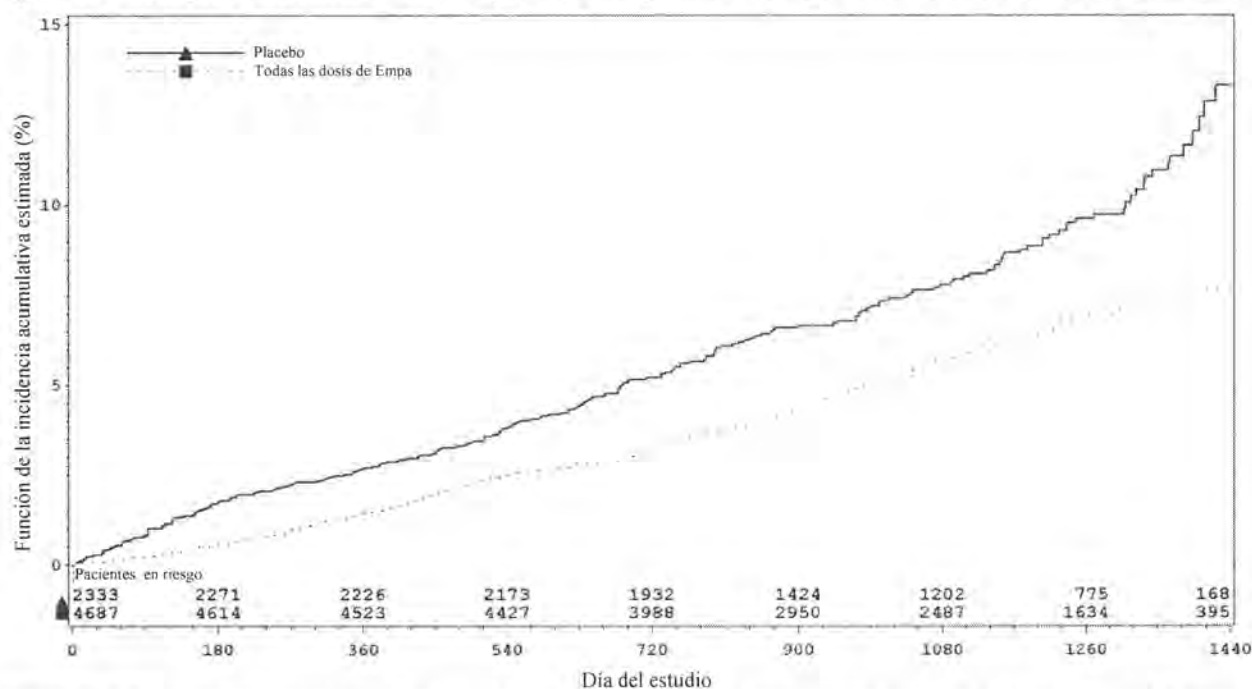
	Placebo	Empagliflozina** (10 y 25 mg, combinados)
N	2.333	4.687
Insuficiencia cardíaca que requiere internación o muerte CV (excluido el ACV fatal) N (%)***	198 (8,5)	265 (5,7)
HR (IC del 95%)		0,66 (0,55, 0,79)
valor p		<0,0001
Insuficiencia cardíaca que requiere internación N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
HR (IC del 95%)		0,65 (0,50, 0,85)
valor p		0,0017
Muerte CV (excluido el ACV fatal) N (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
HR (IC del 95%)		0,61 (0,48, 0,77)
valor p		<0,0001

* Pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio.

** Las dosis de empagliflozina de 10 mg y 25 mg mostraron resultados congruentes.

*** Tiempo transcurrido hasta el primer evento.

Figura 3 Tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV*



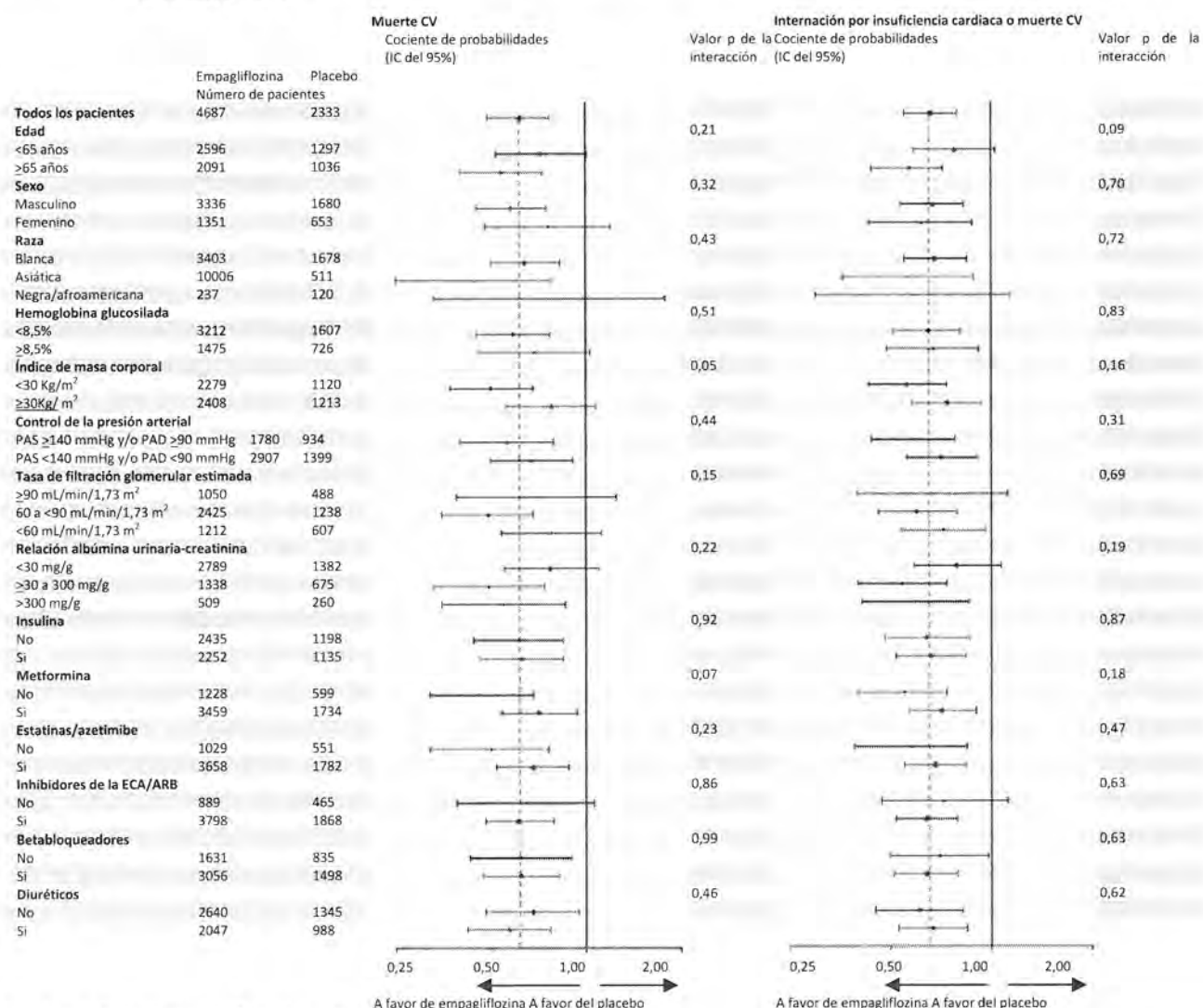
* Función de la incidencia acumulativa estimada del tiempo transcurrido hasta la primera internación por insuficiencia cardíaca o muerte CV, empagliflozina combinada vs placebo – conjunto de pacientes tratados

Los beneficios cardiovasculares observados con JARDIANCE® fueron consistentes entre los subgrupos, tal como se detalla en la Figura 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figure 4 Análisis de los subgrupos respecto de la muerte CV y la internación por insuficiencia cardíaca o muerte CV*.*.*



* La hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV excluye el ACV fatal.

** El valor p corresponde a la prueba de homogeneidad de la diferencia del grupo de tratamiento entre los subgrupos (prueba del grupo por interacción de la covariable) sin ajustar en función de múltiples pruebas y es posible que no refleje el efecto de un factor particular después del ajuste en función de todos los demás factores. No se debe sobreinterpretar la homogeneidad ni la heterogeneidad aparente entre los grupos.

Enfermedad renal diabética

En la población de estudio del EMPA-REG OUTCOME®, el riesgo de nefropatía nueva o de empeoramiento del cuadro de nefropatía (definido como la aparición de macroalbuminuria, duplicación del valor sérico de creatinina e inicio de una terapia de reemplazo renal (es decir, hemodiálisis)) se redujo de manera significativa en el grupo tratado con empagliflozina en comparación con el placebo (Tabla 19 y Figura 5).

JARDIANCE® comparado con el placebo mostró una aparición significativamente mayor de normo- o microalbuminuria sostenida en los pacientes con macroalbuminuria inicial (HR: 1,82, IC del 95%: 1,40, 2,37).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 19 Tiempo transcurrido hasta la aparición de nefropatía nueva o empeoramiento del cuadro (Conjunto de pacientes tratados*)

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

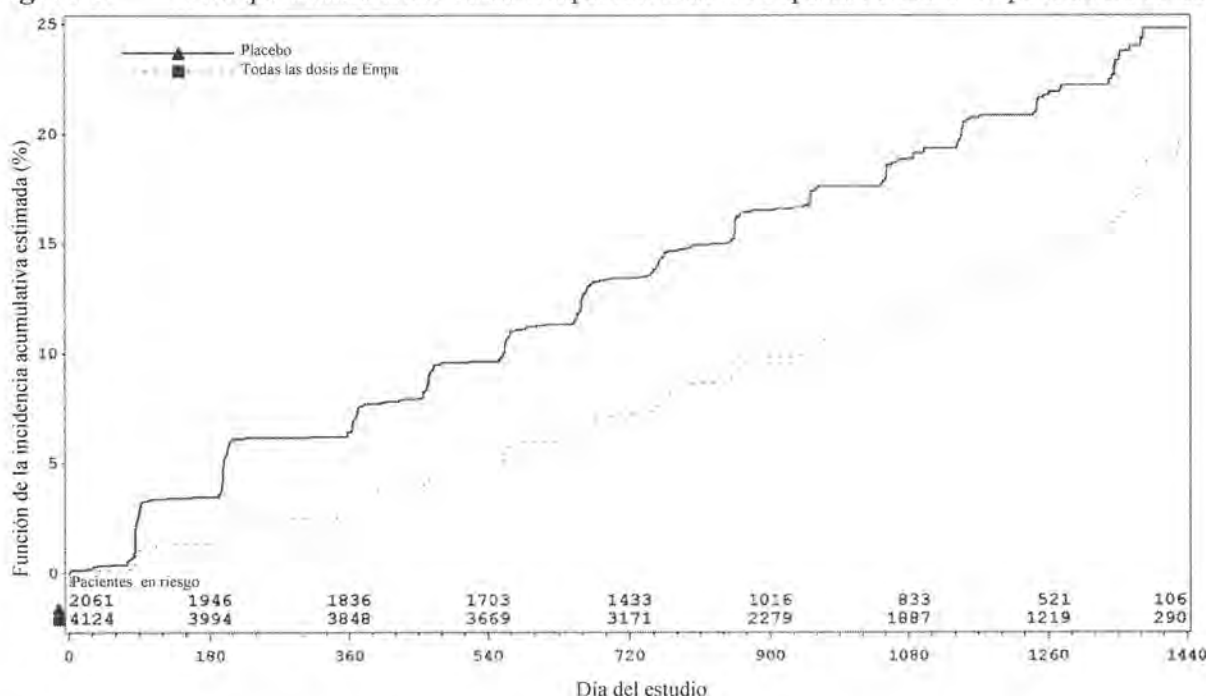
* Pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio.

** Acompañado por un valor de TFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m²

*** Relación albúmina urinaria-creatinina >300 mg/g

**** Puesto que la tasa tuvo un bajo nivel de eventos, no se calculó el valor de HR

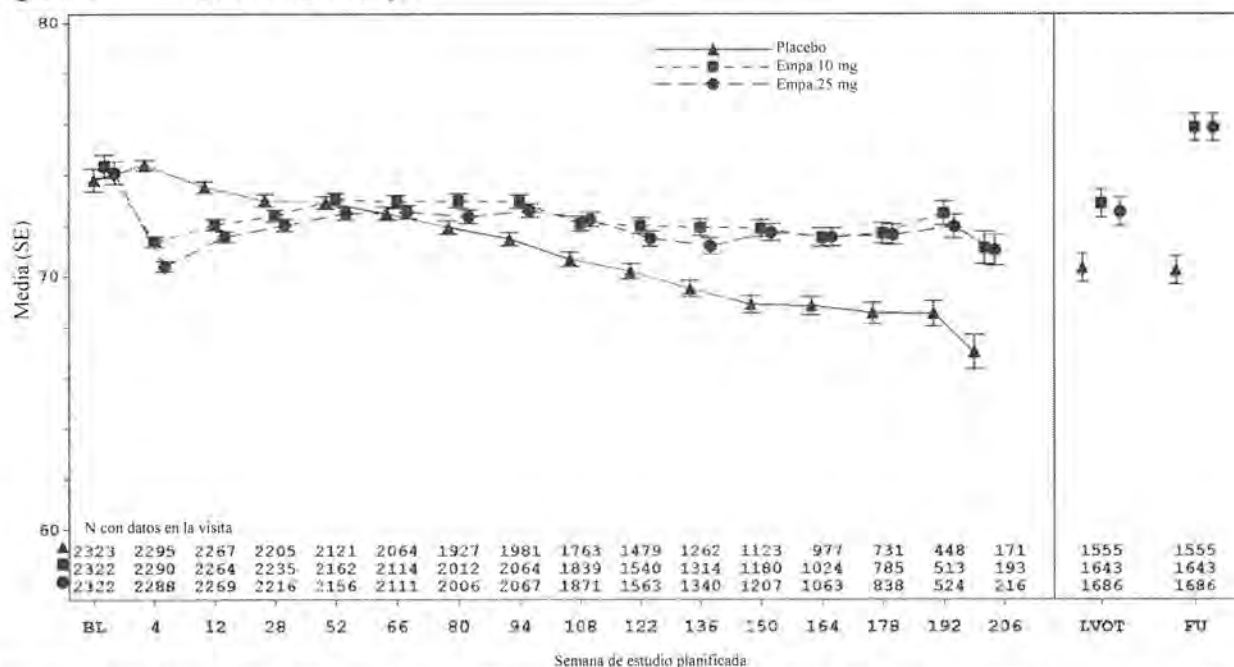
Figura 5 Tiempo transcurrido hasta la aparición de nefropatía nueva o empeoramiento del cuadro



El tratamiento con empagliflozina mantuvo el valor de TFGe, valor que aumentó durante el seguimiento de 4 semanas posterior al tratamiento. Sin embargo, el grupo de placebo mostró una disminución gradual del valor de TFG durante el transcurso del estudio sin otras variaciones durante el seguimiento de 4 semanas. (ver la Figura 6)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 6 TFGe en el tiempo*



* Resultados de la TFGe (MDRD) (mL/min/1.73 m^2) MMRM en el tiempo, último valor sin ajustar durante el tratamiento y durante el seguimiento – grupo de pacientes tratados – el lado derecho se basa en los pacientes con el último valor disponible durante el tratamiento (LVOT, *last value on treatment*) y durante el seguimiento (FU, *follow-up*).

Datos obtenidos de un estudio de observación [85]

En un estudio de observación con datos de la vida real (EMPRISE–Europa y Asia) en pacientes adultos con diabetes tipo 2, se evaluó la efectividad y la seguridad de empagliflozina en comparación con inhibidores de la DPP-4. Se evaluaron a los pacientes que iniciaron tratamiento con empagliflozina o inhibidores de la DPP-4, después del emparejamiento por puntuación de propensión para equilibrar las características demográficas al nivel inicial. Los pacientes que iniciaron tratamiento con empagliflozina presentaron un menor riesgo de mortalidad cardiovascular (CV), mortalidad por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y evolución de insuficiencia renal terminal cuando se comparó con los pacientes que habían comenzado el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 (Tabla 20). Estos resultados fueron congruentes en los pacientes con o sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Tabla 20 Resultados de la comparación de empagliflozina e inhibidores de la DPP-4

	Inhibidor de la DPP-4	Empagliflozina
Mortalidad CV		
N de pacientes	48900	48900
Promedio de años de seguimiento	0,75	0,59
N con eventos	249-252*	105-108*
Cociente de probabilidades vs. inhibidor de la DPP-4 (IC del 95%)		0,59 (0,42, 0,84)
Mortalidad por cualquier causa		
N de pacientes	84405	84405
Promedio de años de seguimiento	0,74	0,66
N con eventos	1177	572
Cociente de probabilidades vs. inhibidor de la DPP-4 (IC del 95%)		0,55 (0,48, 0,63)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca		
N de pacientes	83946	83946
Promedio de años de seguimiento	0,74	0,66
N con eventos	1083	765
Cociente de probabilidades vs. inhibidor de la DPP-4 (IC del 95%)		0,70 (0,60, 0,83)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Insuficiencia renal terminal**		
N de pacientes		
Promedio de años de seguimiento	68087	68087
N con eventos	0,76	0,65
Cociente de probabilidades vs. inhibidor de la DPP-4 (IC del 95%)	189-195*	73-85*
		0,43 (0,30, 0,63)

Por lo general, un período de seguimiento más prolongado en pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores de la DPP-4 se observó en los resultados. Las diferencias en el período de seguimiento se representaron en el modelo estadístico.

* Si se observaron menos de 5 eventos en un país, se presenta el rango de valores en todos los países para proteger la privacidad de los pacientes

** Incluye el inicio de diálisis crónica y de trasplante renal

Estas observaciones son congruentes con los resultados cardiovasculares establecidos para la empagliflozina, según lo demostrado previamente en el estudio EMPA-REG OUTCOME® cuando se comparó con el tratamiento habitual de referencia.

Estudio del QTc completo

En un estudio aleatorizado, comparativo con placebo, con comparador activo, de diseño cruzado en el que se evaluaron 30 sujetos sanos, no se observó prolongación del QTc con la dosis de 25 mg ni con la dosis de 200 mg de empagliflozina. [86]

Insuficiencia cardíaca (IC)

Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida [12]

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

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

La empagliflozina fue superior en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. Asimismo, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de ocurrencia de HIC (primera vez y recurrencia) y redujo significativamente la tasa de descenso de la TFGe. (ver Tabla 21).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 21. Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto, sus componentes y los dos criterios de valoración secundarios clave incluidos en las pruebas confirmatorias preespecificadas

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

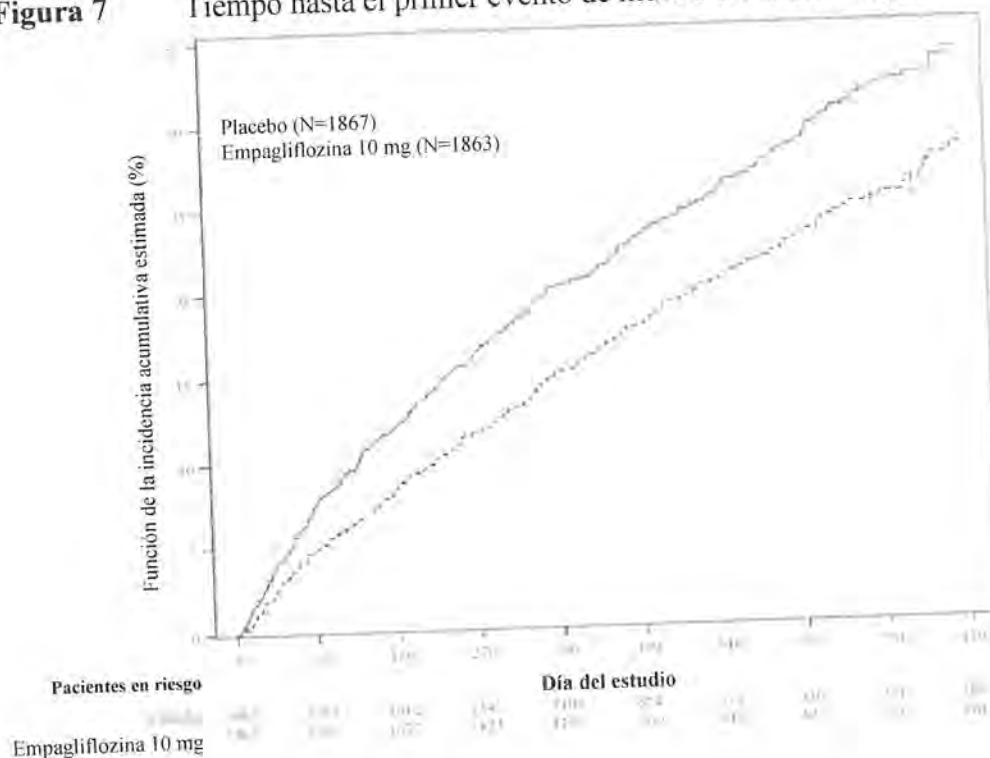
CV: cardiovascular, HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca. TFGe: tasa estimada de filtración glomerular, CKD EPI, ecuación desarrollada por el grupo de colaboración de epidemiología de insuficiencia renal crónica.

* No controlado para error de tipo 1.

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

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

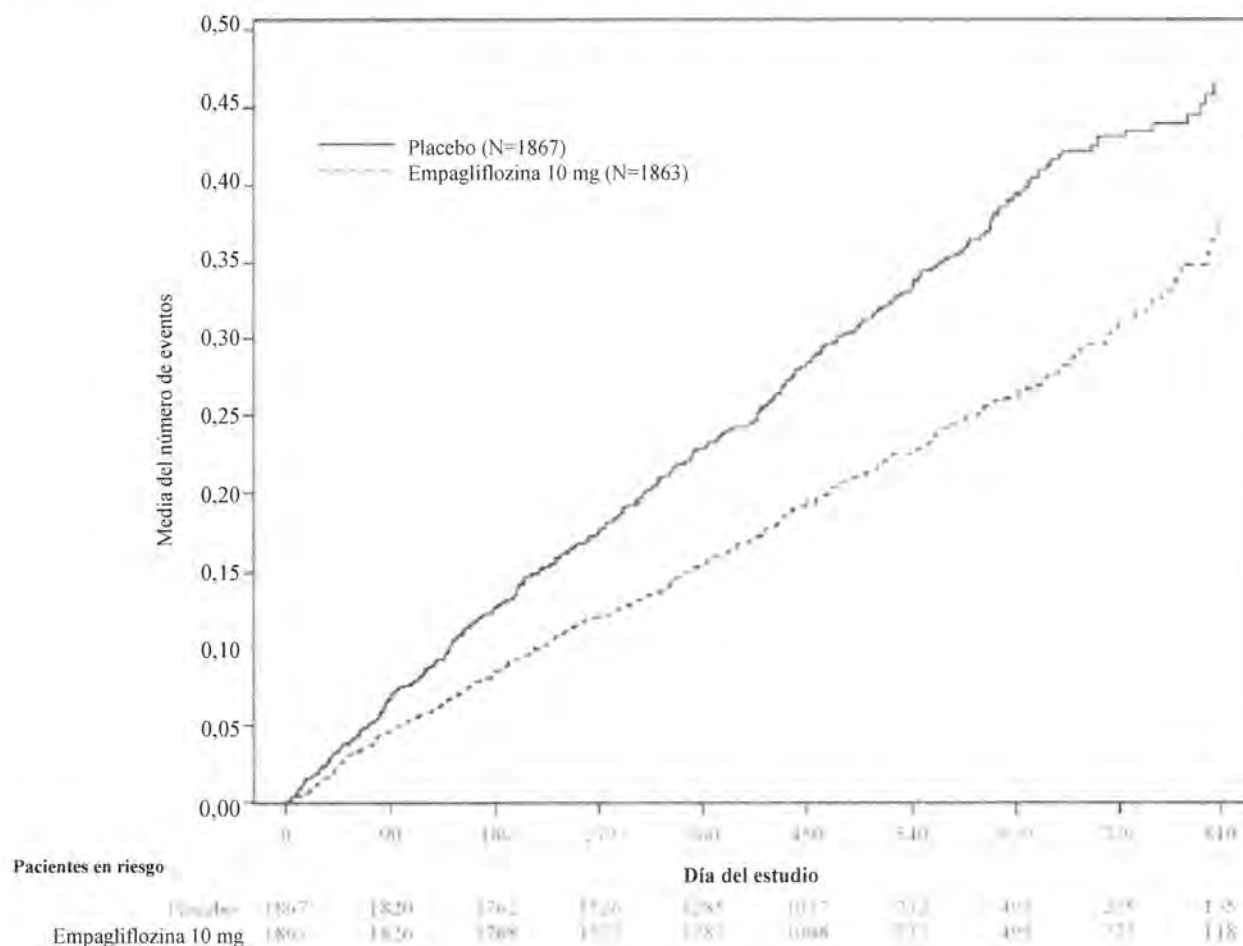
Figura 7 Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 8

Tiempo hasta el primer evento de HIC adjudicado

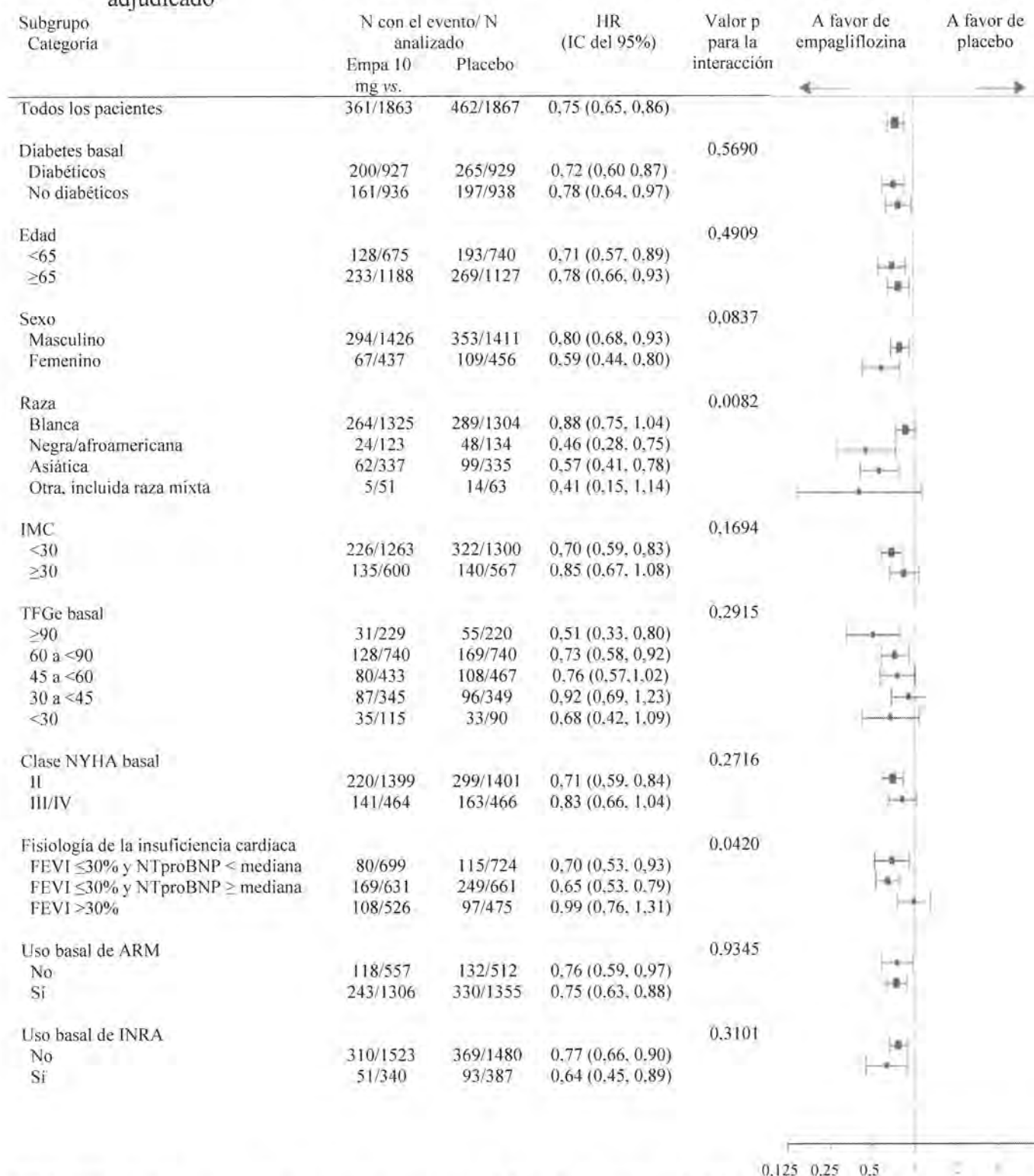


Los resultados del criterio de valoración primario compuesto fueron, en general, consistentes con un cociente de probabilidades (hazard ratio, HR) inferior a 1 para todos los subgrupos preespecificados, con inclusión de los pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes mellitus tipo 2 (ver Figura 9).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Figura 9 Análisis de los subgrupos para el tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado



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

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

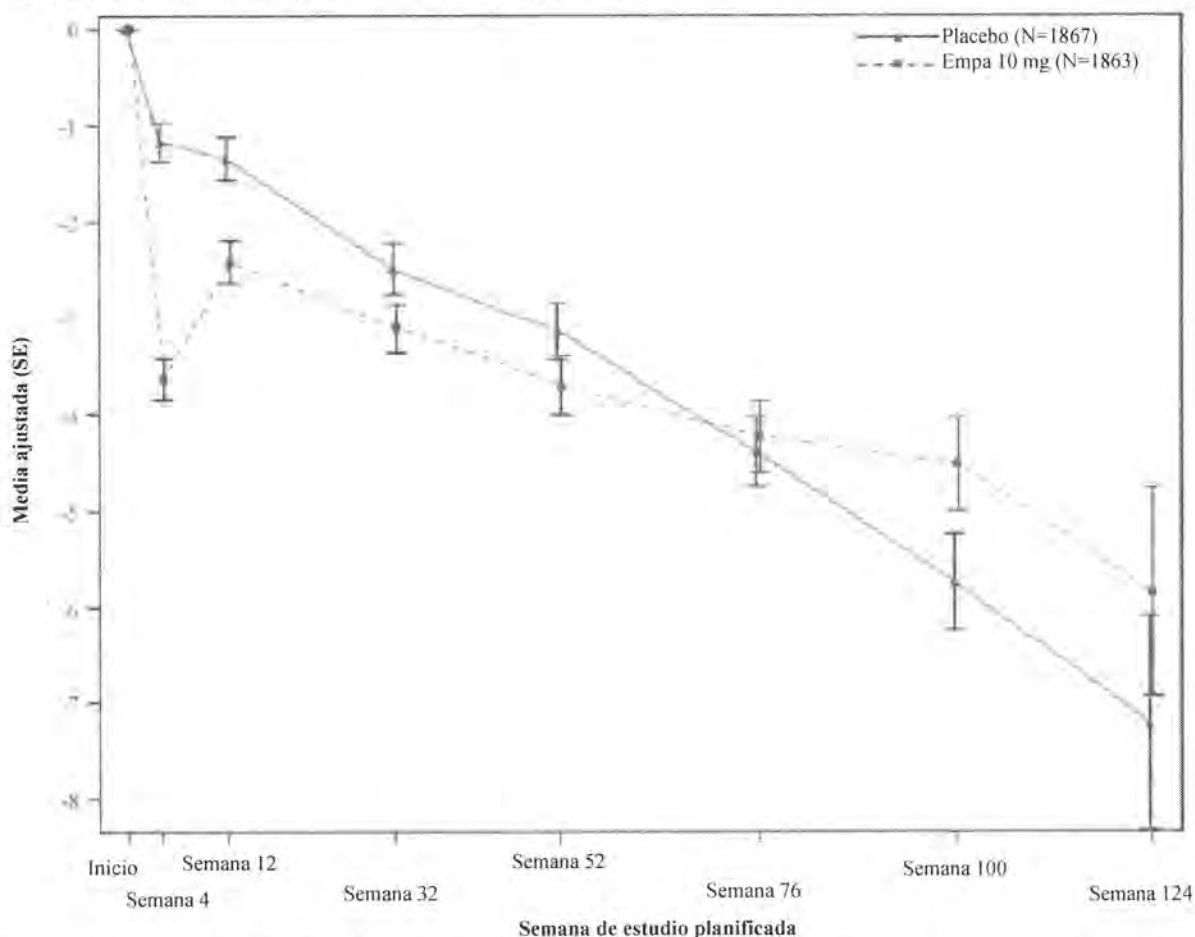
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Resultado renal

Durante el tratamiento, el descenso en la TFGe a lo largo del tiempo fue inferior en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo de placebo (ver Figura 10). El tratamiento con empagliflozina 10 mg redujo significativamente la tasa de descenso de TFGe y el efecto fue consistente para todos los subgrupos preespecificados (ver Tabla 21). Los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron una caída inicial en la TFGe que regresó al valor basal después de la interrupción del tratamiento, lo que respalda la teoría de que los cambios hemodinámicos juegan un papel en los efectos agudos de empagliflozina sobre la TFGe.

Figura 10 Cambio en la TFGe a lo largo del tiempo*



*Resultados con el modelo MMRM de TFGe (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m²) a lo largo del tiempo – conjunto de pacientes tratados. Número de pacientes que proporcionaron datos en diferentes intervalos (placebo, empagliflozina): a la semana 4 (1788, 1802); a la semana 12 (1729, 1756); a la semana 32 (1563, 1614); a la semana 52 (1211, 1228); a la semana 76 (801, 805); a la semana 100 (359, 386); y a la semana 124 (86, 91).

Jardiance redujo el riesgo del criterio de valoración primario compuesto definido como el tiempo transcurrido hasta el primer evento de diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida en la TFGe en comparación con placebo (Tabla 22 y Figura 11).

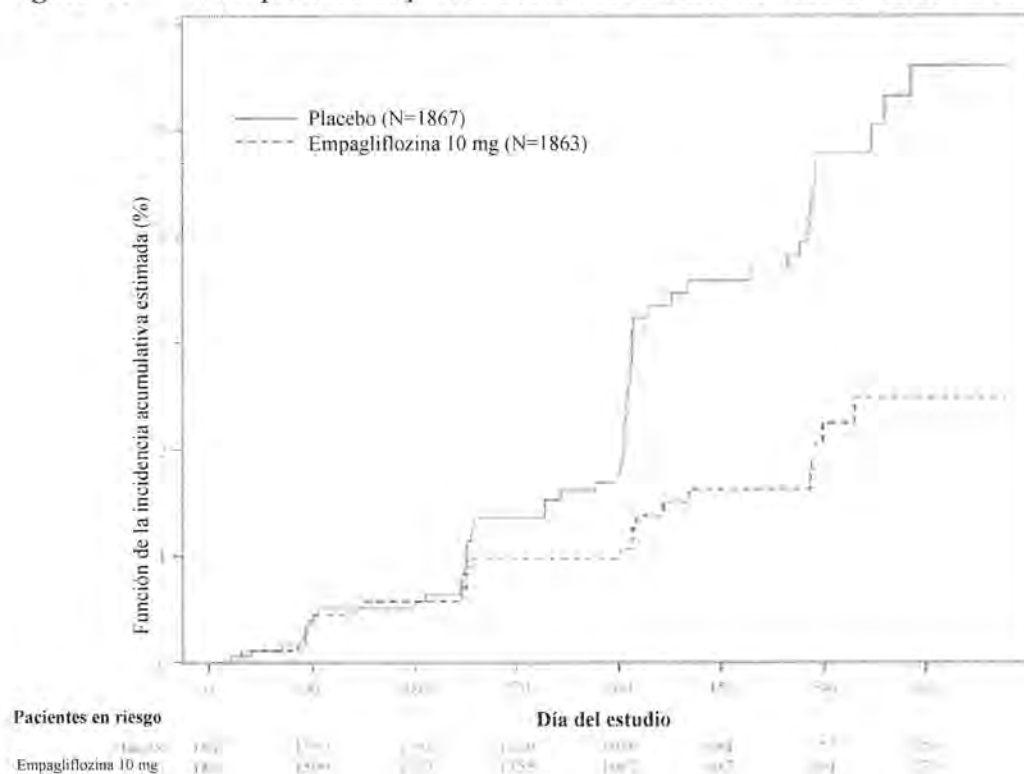
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 22. Tiempo hasta el primer evento del criterio de valoración renal compuesto y sus componentes

	Placebo	Empagliflozina (10 mg)
N	1867	1863
Número de pacientes con el criterio de valoración renal compuesto, N (%)	58 (3,1)	30 (1,6)
HR (IC del 95%)		0,50 (0,32, 0,77)
Valor p (nominal)		0,0019
Reducción sostenida en TFG _e ≥40% como primer evento, N (%)	50 (2,7)	27 (1,4)
TFG _e <15 sostenida (valor basal ≥30) o <10 (valor basal <30) [mL/min/1,73 m ²] como primer evento, N (%)	0	0
Diálisis crónica como primer evento, N (%)	8 (0,4)	3 (0,2)
Trasplante renal como primer evento, N (%)	0	0

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

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

Figura 11 Tiempo hasta el primer evento del criterio de valoración renal compuesto

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

Se observó una mejoría superior en el puntaje clínico resumido con respecto al valor basal en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo a la Semana 52 (cambio en la media ajustada corregida con placebo desde el valor basal 1,75, IC del 95% 0,51 a 2,99, valor p nominal = 0,0058), que fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

impulsada por todos los dominios incluidos en el análisis (frecuencia de los síntomas, carga de los síntomas y limitaciones físicas).

Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada [13]

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo (EMPEROR-Preserved) en 5988 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de la NYHA) y fracción de eyección preservada (FEVI >40%) para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina 10 mg una vez al día como tratamiento complementario a la terapia estándar. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento adjudicado de muerte cardiovascular (CV) o bien hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). En las pruebas confirmatorias se incluyó el evento adjudicado de HIC (primera vez y recurrencia) y la pendiente de cambio desde el nivel basal para TFGe(CKD-EPI)cr. El tratamiento inicial incluyó inhibidores de la ECA/bloqueadores del receptor de angiotensina/inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (80,7%), betabloqueadores (86,3%), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (37,5%) y diuréticos (86,2%).

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

La empagliflozina fue superior en la reducción del riesgo del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo. Asimismo, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de ocurrencia de HIC (primera vez y recurrencia) y redujo significativamente la tasa de descenso de la TFGe. (ver Tabla 23)

Tabla 23 Efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto, sus componentes y los dos criterios de valoración secundarios clave incluidos en las pruebas confirmatorias preespecificadas

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
N	2991	2997
Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95,03%)**		0,79 (0,69, 0,90)
Valor p para la superioridad		0,0003
Muerte CV, N (%)*	244 (8,2)	219 (7,3)
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95%)		0,91 (0,76, 1,09)
Valor p		0,2951
HIC (primer evento), N (%)*	352 (11,8)	259 (8,6)
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95%)		0,71 (0,60, 0,83)
Valor p		<0,0001

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

HIC (primera vez y recurrencia), N de eventos	541	407
Cociente de probabilidades <i>versus</i> placebo (IC del 95,03%)**		0,73 (0,61, 0,88)
Valor p		0,0009
Pendiente de TFGe (CKD EPI)cr, tasa de descenso (mL/min/1,73m ² /año)	-2,62	-1,25
Diferencia de tratamiento <i>versus</i> placebo (IC del 99,9%***)		1,36 (0,86, 1,87)
Valor p		<0,0001

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

* No controlado para error de tipo I.

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

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

Figura 12 Tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado

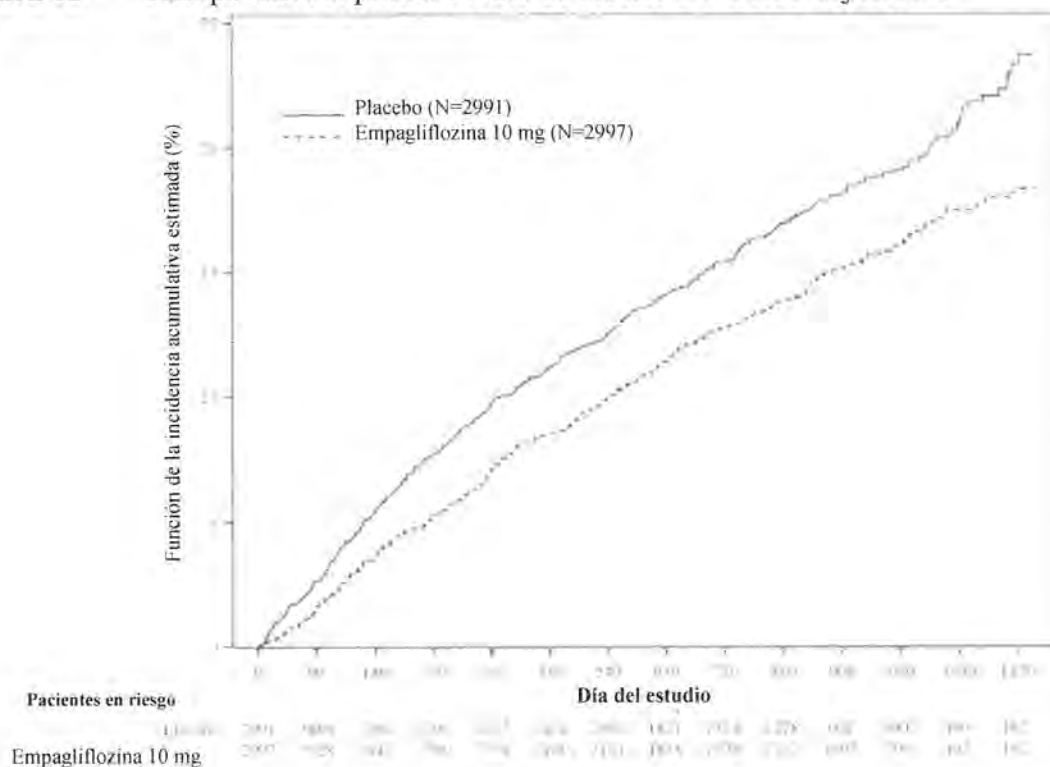
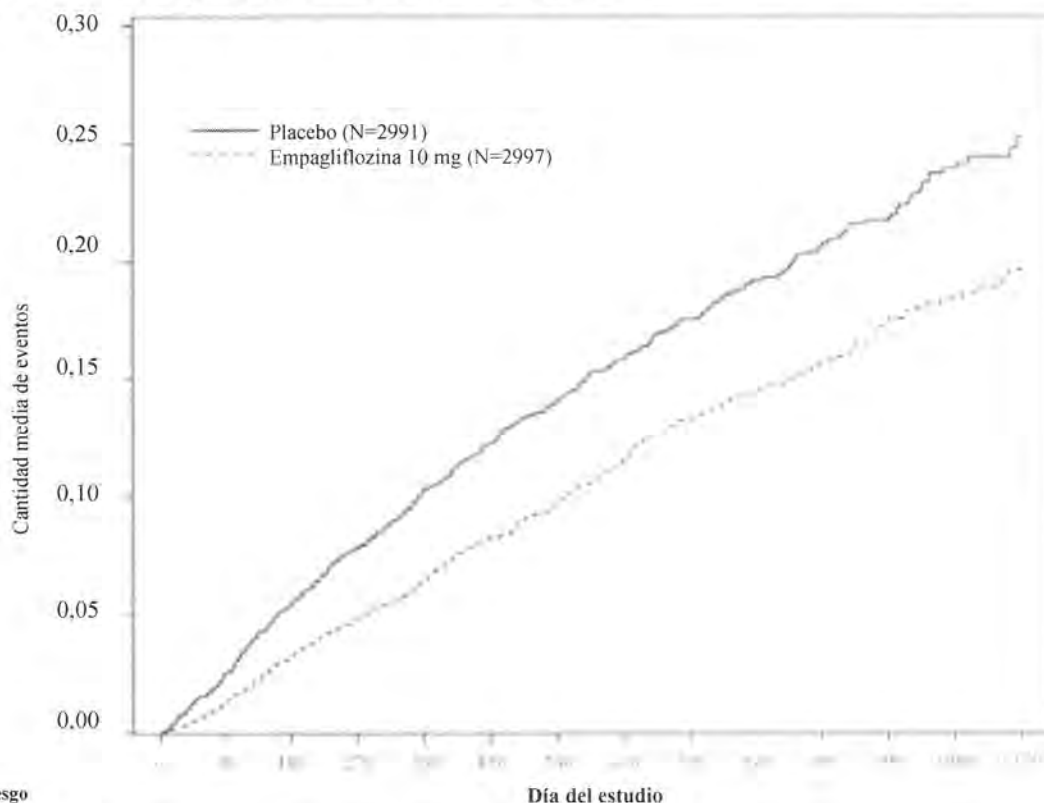


Figura 13 Tiempo hasta el evento de HIC adjudicado



Pacientes en riesgo

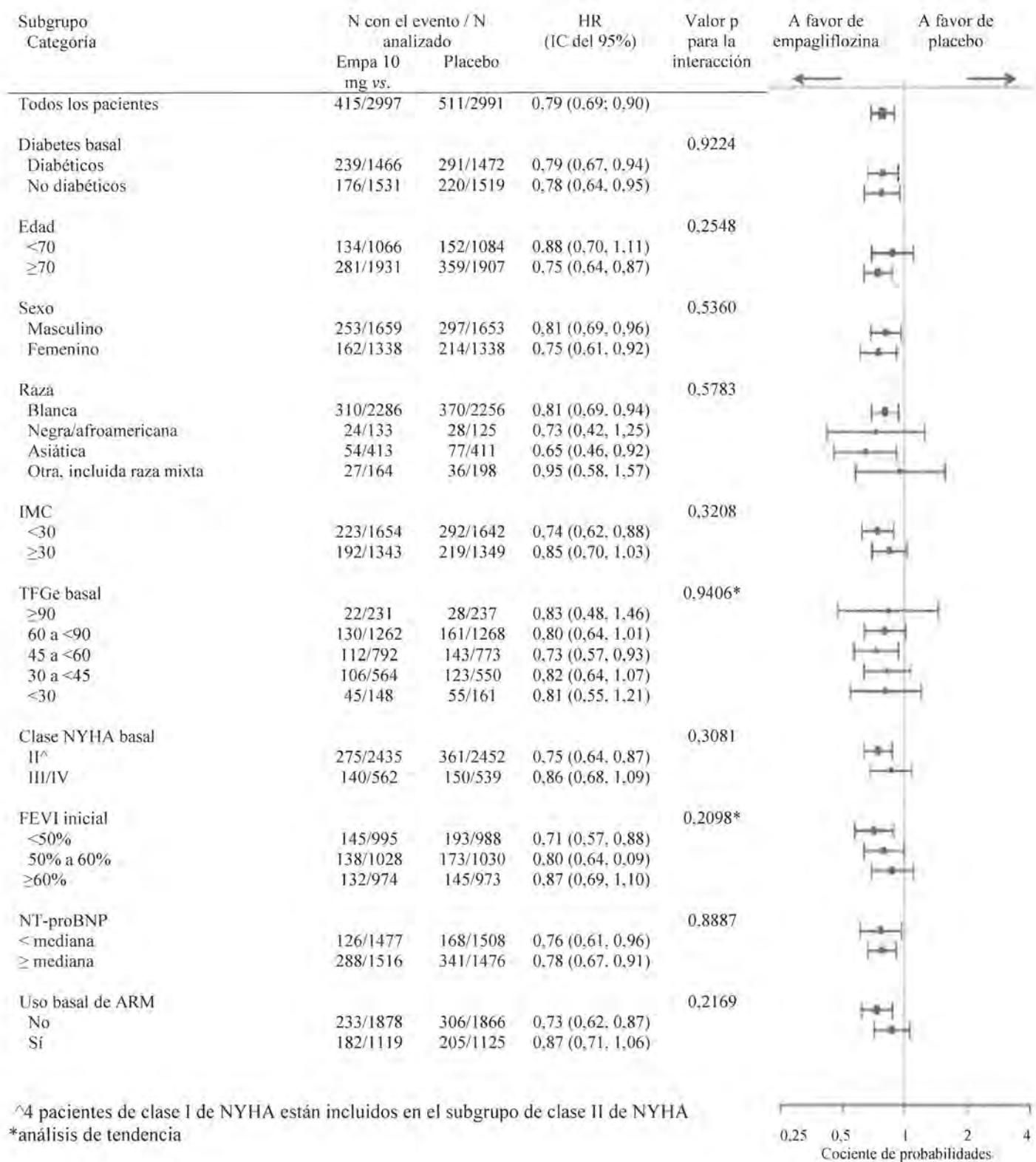
Día del estudio

Parameter	0011	0012	0013	0014	0015	0016	0017	0018	0019	0020	0021	0022	0023	0024	0025
Empagliflozin 10 mg	7.42	7.40	7.31	7.60	7.11	6.44	7.11	7.00	7.64	7.15	7.00	6.70	7.40	7.10	7.10

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 14 Análisis de los subgrupos para el tiempo hasta el primer evento de muerte CV o HIC adjudicado



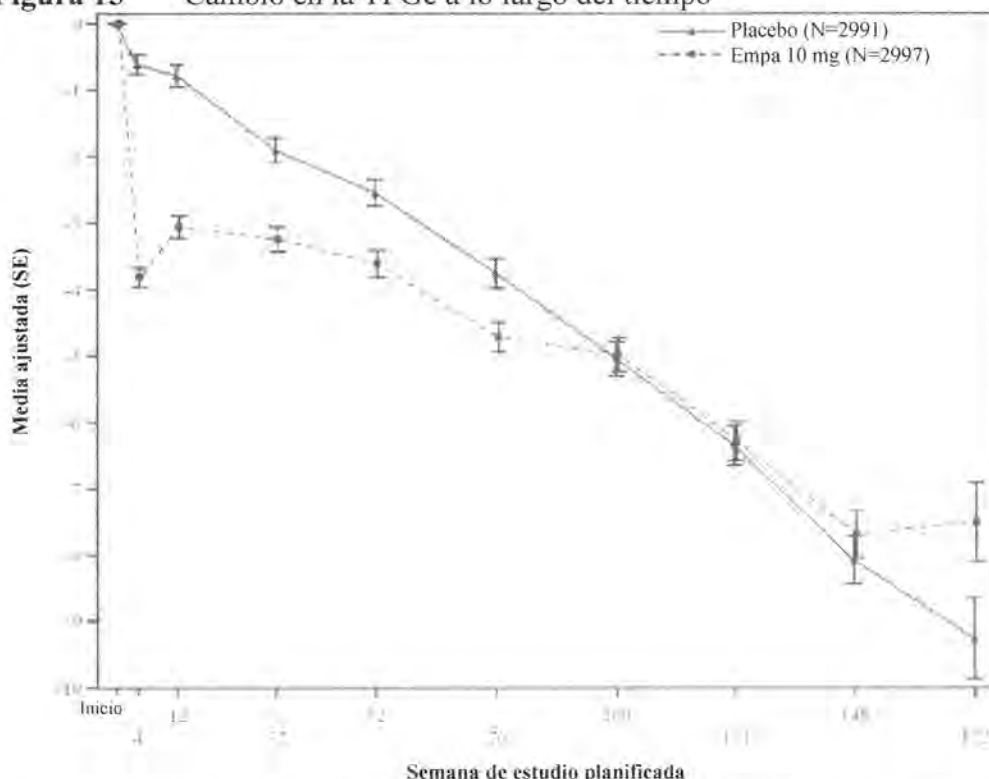
[^]4 pacientes de clase I de NYHA están incluidos en el subgrupo de clase II de NYHA

*análisis de tendencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Resultado renal

Durante el tratamiento, el descenso en la TFGe a lo largo del tiempo fue más lento en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo de placebo (ver Figura 15). El tratamiento con empagliflozina 10 mg redujo significativamente la tasa de descenso de TFGe y el efecto fue consistente para todos los subgrupos preespecificados (ver Tabla 23). Los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron una caída inicial en la TFGe que regresó al valor basal después de la interrupción del tratamiento, lo que respalda la teoría de que los cambios hemodinámicos juegan un papel en los efectos agudos de empagliflozina sobre la TFGe.

Figura 15 Cambio en la TFGe a lo largo del tiempo*

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Empagliflozina en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda que han sido estabilizados
[87]

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

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

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

Los pacientes que recibieron empagliflozina tuvieron un 36% más de probabilidad de experimentar beneficios en comparación con los que recibieron placebo (razón de ganancia 1,36, IC del 95% 1,09-1,68; $p = 0,0054$ (ver Tabla 24)).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Tabla 24 Razón de ganancia de beneficio clínico

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
Cantidad de comparaciones¹ [100%]	39162	
Ganancia basada en el tiempo transcurrido hasta la muerte [%]	4,01	7,15
Ganancia basada en la frecuencia de EIC ² [%]	7,65	10,59
Ganancia basada en el tiempo transcurrido hasta EIC [%]	0,57	0,24
Ganancia basada en ≥ 5 puntos de diferencia en el cambio respecto del valor basal en el KCCQ-TSS ³ en el día 90 [%]	27,48	35,91
Empate [%]	6,41	
Razón de ganancia vs placebo [Ganancia a favor de Empagliflozina / Ganancia a favor de Placebo] (IC del 95%)⁴		1,36 (1,09, 1,68)
<i>valor p para la superioridad</i>		0,0054

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

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

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

³ Basado en imputación múltiple con 100 iteraciones.

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

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

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

Enfermedad renal crónica [14]

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo de empagliflozina 10 mg una vez al día (EMPA-KIDNEY) en 6609 pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe ≥ 20 - < 45 mL/min/1,73 m²; o TFGe ≥ 45 - < 90 mL/min/1,73 m² con una relación albúmina urinaria creatinina [UACR] ≥ 200 mg/g) para evaluar los resultados cardíacos y renales como tratamiento complementario al tratamiento habitual de referencia. Se permitió continuar el tratamiento en pacientes que recibían diálisis. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido $\geq 40\%$ en la TFGe desde la aleatorización, TFGe sostenida < 10 mL/min/1,73 m², insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte CV. La hospitalización por cualquier causa (primera vez y recurrencia), la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o la muerte CV, y la mortalidad por todas las causas se incluyeron en las pruebas confirmatorias. El tratamiento inicial incluyó un uso apropiado de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (RAS) (85,2% inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina).

Se aleatorizó a un total de 3304 pacientes a empagliflozina 10 mg (placebo: 3305) quienes recibieron un seguimiento durante una mediana de 24,3 meses. La población del estudio consistió en un 66,8% de hombres y en un 33,2% de mujeres con una media de edad de 63,3 años (intervalo: 18-94 años), el 23,0% tenía 75 años o más de edad. El 58,4% de la población del estudio era de raza blanca, el 36,2% asiático y el 4,0% era de raza negra/afroamericana.

Al momento del nivel inicial, la media de TFGe fue de 37,3 mL/min/1,73 m², el 21,2% de los pacientes tenía una TFGe de ≥ 45 mL/min/1,73 m², el 44,3% de 30 a < 45 mL/min/1,73 m² y el 34,5% de < 30 mL/min/1,73 m² lo que incluyó a 254 pacientes con una TFGe de < 20 mL/min/1,73 m². La mediana de UACR fue de 329 mg/g, el 20,1% de los pacientes tenía una UACR de < 30 mg/g, el 28,2% tenía una UACR de 30 a ≤ 300 mg/g y el 51,7% tenía una UACR de > 300 mg/g; el 41,1% de los pacientes tenía una UACR de < 200 mg/g. Las causas principales de enfermedad renal fueron la nefropatía diabética/enfermedad renal diabética (31%), enfermedad glomerular (25%), enfermedad hipertensiva / vascularrenal (22%) y otra/desconocida (22%).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

La empagliflozina fue superior para reducir el riesgo del criterio de valoración compuesto primario de progresión de la enfermedad renal o muerte CV en comparación con el placebo. En un análisis preespecificado, el tratamiento con empagliflozina redujo el riesgo de insuficiencia renal terminal o muerte CV en un 27% en comparación con el placebo (HR 0,73, IC del 95% 0,59 a 0,89, valor p nominal = 0,0023). Asimismo, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de hospitalización por cualquier causa (primera vez y recurrencia). (ver la Tabla 25)

Tabla 25 Efecto del tratamiento para los criterios de valoración primario compuesto y secundarios clave incluidos en las pruebas confirmatorias preespecificadas y sus componentes

	Placebo	Empagliflozina 10 mg
N	3305	3304
Tiempo hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido $\geq 40\%$ en la TFGe desde la aleatorización, TFGe sostenida < 10 mL/min/1,73 m², insuficiencia renal terminal* (ESKD) o muerte renal) o muerte CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 99,83%)		0,72 (0,59, 0,89)
Valor p para superioridad		$< 0,0001$
Deterioro sostenido $\geq 40\%$ en la TFGe desde la aleatorización, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,70 (0,61, 0,81)
Valor p		$< 0,0001$
ESKD* o TFGe sostenida < 10 mL/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,69 (0,56, 0,84)
Valor p		0,0003
Muerte renal, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		
Valor p		
Muerte CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,84 (0,60, 1,19)
Valor p		0,3366
Aparición de hospitalización por todas las causas (primera vez y recurrencia), N de eventos	1895	1611
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 99,03%)		0,86 (0,75, 0,98)
Valor p		0,0025
Tiempo hasta la primera aparición de HIC o muerte CV, N (%)	152 (4,6)	131 (4,0)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 98,55%)		0,84 (0,63, 1,13)
Valor p		0,1530
HIC (primera aparición), N (%)	107 (3,2)	88 (2,7)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 95%)		0,80 (0,60, 1,06)
Valor p		0,1263
Tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa N (%)	167 (5,1)	148 (4,5)
Cociente de probabilidades vs. placebo (IC del 97,1%)		0,87 (0,68, 1,11)
Valor p		0,2137

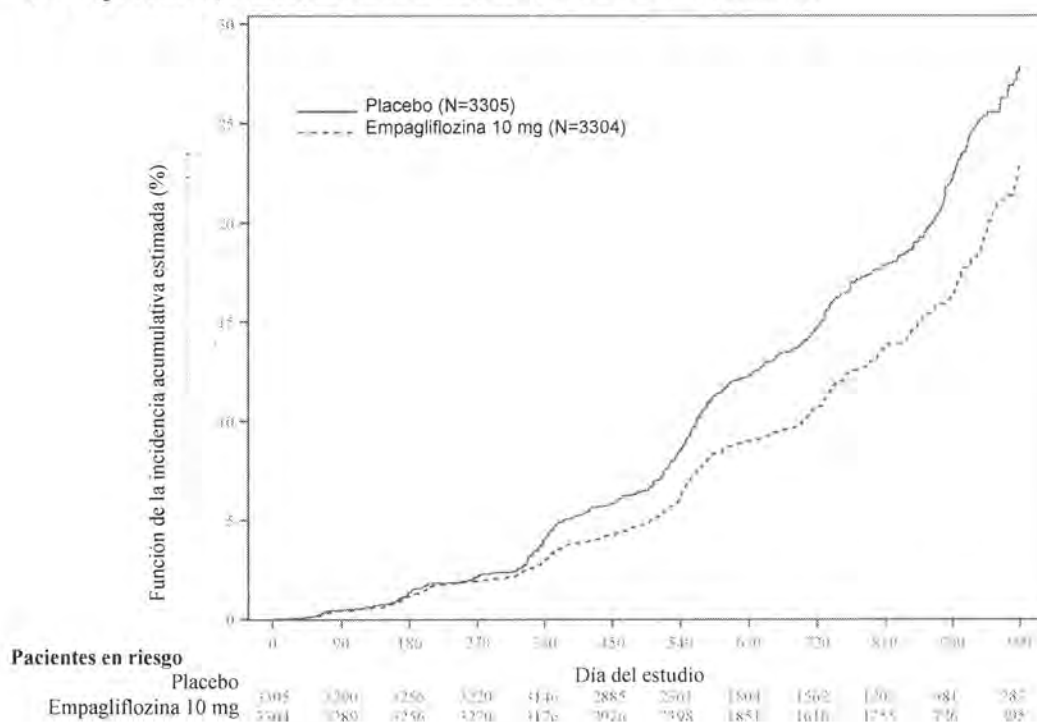
CV = cardiovascular, HIC = hospitalización por insuficiencia cardíaca, TFGe = tasa estimada de filtración glomerular

* La insuficiencia renal terminal (ESKD, *End-stage kidney disease*) se define como el inicio de diálisis de mantenimiento o la recepción de un trasplante de riñón.

** Hubo muy pocos eventos de muerte renal para computar un cociente de probabilidades confiable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

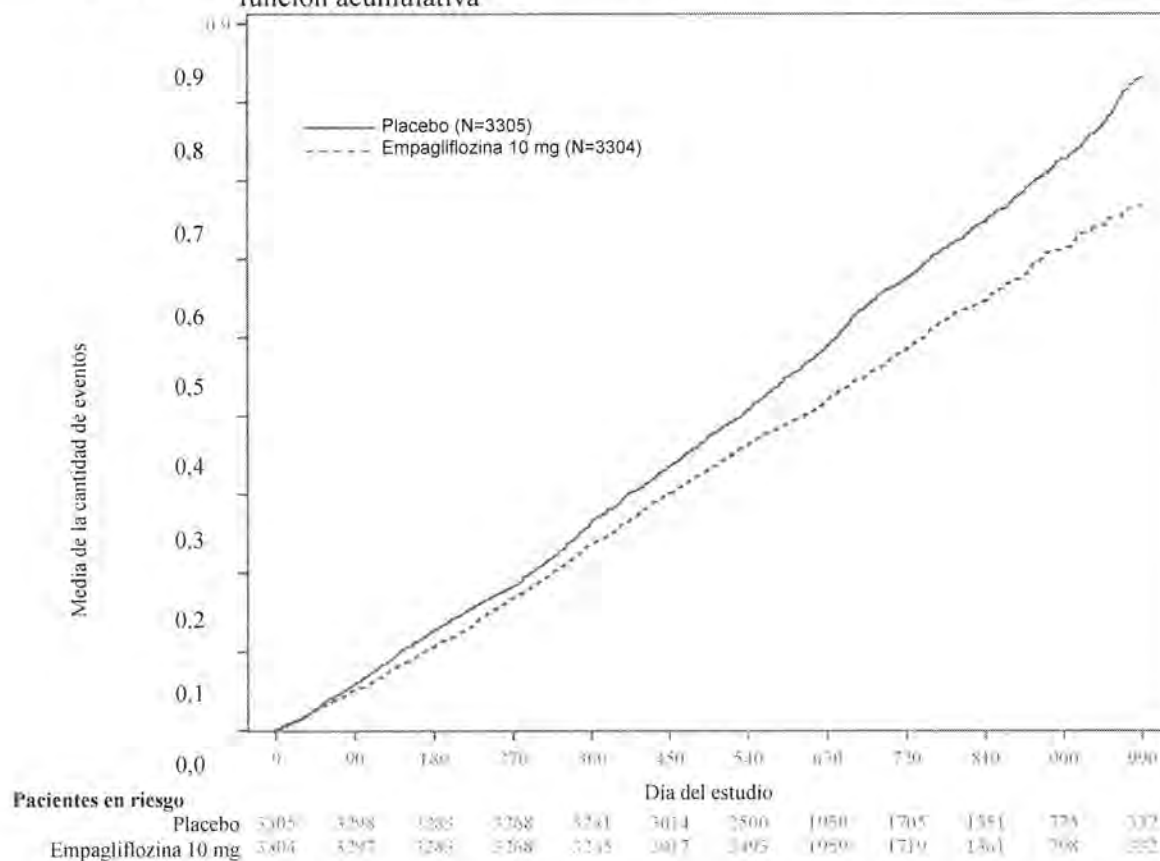
Figura 16 Tiempo transcurrido hasta el primer evento de progresión de la enfermedad renal o muerte CV adjudicada, función de la incidencia acumulativa estimada



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Figura 17 Aparición de la hospitalización por cualquier causa (primera vez y recurrencia), media de la función acumulativa



Los resultados del criterio de valoración primario compuestos fueron, en general, congruentes con los subgrupos preespecificados, lo que incluye las categorías de TFG_e, la causa subyacente de la enfermedad renal, el estado de la diabetes o el uso de inhibidores del RAS de base. Los beneficios del tratamiento fueron más claramente evidentes en pacientes con niveles más altos de albuminuria.

La empagliflozina redujo la tasa anual de deterioro de la TFG_e en comparación con el placebo en 1,37 mL/min/1,73 m²/año (IC del 95% 1,16, 1,59), en base a un análisis preespecificado de todas las mediciones de TFG_e tomadas desde la visita a los 2 meses hasta la visita de seguimiento final. El efecto observado fue congruente independientemente de la albuminuria, la TFG_e o el estado de la diabetes. Estos datos también respaldan la conclusión de que es probable que JARDIANCE[®] también sea efectivo en pacientes con albuminuria menos pronunciada.

Población pediátrica [10]

Se han estudiado la eficacia y la seguridad clínicas de empagliflozina 10 mg con un posible incremento de la dosis a 25 mg o linagliptina 5 mg una vez al día en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con DM2 en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo, de grupos paralelos (DINAMO) durante 26 semanas, con un período de extensión de seguridad con tratamiento activo doble ciego de hasta 52 semanas.

Se trataron un total de 157 pacientes con empagliflozina (10 mg o 25 mg; n = 52), linagliptina (n = 52) o placebo (n = 53). Los tratamientos de base fueron complementarios a un régimen de dieta y ejercicio físico, incluyeron metformina (51%), una combinación de metformina e insulina (40,1%), insulina (3,2%) o ninguna (5,7%). La media de HbA1c fue de 8,03% en el nivel inicial. La población del estudio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

consistió en un 38,2% pacientes hombres y un 61,8% pacientes mujeres con una media de edad de 14,5 años (intervalo: 10 a 17 años); el 51,6% tenía 15 años de edad o más. El 49,7% de la población del estudio era de raza blanca, el 5,7% asiática y el 31,2% negra/afroamericana. La media de IMC fue de 36,04 Kg/m², la media de peso corporal fue de 99,92 Kg. Solo los pacientes con una TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² se incluyeron en el estudio DINAMO.

La empagliflozina fue superior al placebo en la reducción del cambio en el criterio de valoración primario de HbA1c respecto del valor inicial hacia el final de las 26 semanas, independientemente de la terapia de rescate o la discontinuación del tratamiento. Asimismo, el tratamiento con JARDIANCE® llevó a una reducción clínicamente significativa en la GPA (Tabla 26).

Tabla 26 Resultados de un estudio de empagliflozina de 26 semanas, comparativo con placebo en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 (Grupo con Intención de tratar modificado)

	Placebo	Empagliflozina (10 mg y 25 mg, combinadas)
N	53	52
HbA1c (%) ¹		
Nivel inicial (media)	8,05	8,00
Cambio respecto del nivel inicial ²	0,68	-0,17
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 95%)		-0,84 (-1,50; -0,19)
Valor p para superioridad		0,0116
N	52	48
GPA (mg/dL) [mmol/L] ^{3,4}		
Nivel inicial (media)	158,6 [8,80]	154,4 [8,57]
Cambio respecto del nivel inicial ²	15,7 [0,87]	-19,5 [-1,08]
Diferencia respecto del placebo ² (IC del 95%)		-35,2 (-58,6; -11,7) [-1,95 (-3,25; -0,65)]
Valor p nominal		0,0035

¹ Basado en imputación múltiple con 500 reiteraciones para los datos faltantes

² Media ajustada para el valor inicial y la estratificación

³ Extrapolación de la última observación (LOCF), incluidos los valores iniciales

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial

Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con DMT2. Tras la administración por vía oral, la empagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas posdosis. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas se redujeron siguiendo un patrón bifásico con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El valor medio en estado de equilibrio dinámico del AUC en plasma fue 4,740 nmol.h/L y para la C_{max} fue 687 nmol/L con un régimen de 25 mg de empagliflozina una vez al día. La exposición sistémica de la empagliflozina se incrementó de manera proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis únicas de empagliflozina fueron similares a aquellos del estado de equilibrio dinámico, lo que sugiere una farmacocinética lineal en lo que al tiempo se refiere. No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con DMT2. [16, 65, 71, 88].

La administración de 25 mg de empagliflozina tras la ingesta de una comida de alto contenido de grasas y alto contenido calórico condujo a un ligero descenso de la exposición; el AUC se redujo en aproximadamente un 16% y el valor de C_{max} se redujo en aproximadamente un 37%, en comparación con los valores preprandiales registrados en ayunas. Este efecto de la ingesta de alimentos que se observó

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo cual la empagliflozina puede tomarse con o sin alimentos. [15]

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dinámico se estimó en un valor de 73,8 L, sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a sujetos sanos, el particionamiento en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 36,8% y el índice de unión a las proteínas plasmáticas fue del 86,2%. [16, 89]

Biotransformación

No se identificó ningún metabolito mayor de la empagliflozina en el plasma humano; los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (glucurónidos 2-O-, 3-O- y 6-O). La exposición sistémica de cada metabolito fue de menos del 10% del total del material relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación a través de las uridino 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. [40, 89]

Eliminación

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

Poblaciones específicas***Insuficiencia renal*** [16, 17]

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg***Insuficiencia hepática [18]*

En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 23%, 47% y 75% y la C_{max} se incrementó aproximadamente un 4%, 23% y 48%, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia hepática sobre la base de los datos de farmacocinética observados.

Índice de masa corporal (IMC)[16]

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

Género [16]

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

Raza [16]

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

Pacientes geriátricos [16]

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

Pacientes pediátricos [10]

Se investigaron la farmacocinética y la farmacodinámica de una dosis única de empagliflozina de 5 mg, 10 mg y 25 mg en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con DM2. La farmacocinética observada y la relación farmacocinética-farmacodinámica (excreción de glucosa en la orina) de los pacientes adultos y pediátricos fue comparable luego de contabilizar las covariables significativas [10, 90, 91]

Se investigaron la farmacocinética y la farmacodinámica (cambio en la HbA_{1c} respecto del valor inicial) de la empagliflozina 10 mg con un posible incremento de la dosis a 25 mg en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con DM2. La relación de exposición-respuesta observada, en general, fue comparable entre adultos, y niños y adolescentes. La administración oral de empagliflozina llevó a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos. La media geométrica de las concentraciones valle observada y la media geométrica de las concentraciones observada 1,5 horas luego de la administración en estado de equilibrio fueron de 26,6 nmol/L y 308 nmol/L con empagliflozina 10 mg una vez al día y 67,0 nmol/L y 525 nmol/L con empagliflozina 25 mg una vez al día [10, 92, 93]

TOXICOLOGÍA

En estudios de toxicidad general efectuados en roedores y en perros, se observaron signos de toxicidad con exposiciones superiores o iguales a 10 veces la dosis clínica de 25 mg. La mayor parte de la toxicidad observada fue concordante con una farmacología secundaria relacionada con la pérdida de glucosa urinaria, y comprendió el descenso del peso corporal y la reducción de la grasa corporal, un mayor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, descenso de los niveles séricos de glucosa y elevaciones en otros parámetros séricos que reflejan un aumento del metabolismo de las proteínas, gluconeogénesis y desequilibrios electrolíticos, cambios urinarios tales como poliuria y glucosuria, y cambios microscópicos en el riñón. [37, 94]

Carcinogénesis

La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en ratas hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/Kg/día, que corresponde a aproximadamente 72 y 182 veces la exposición clínica sobre la base del AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. En las ratas macho, se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas (hemangiomas) de los ganglios linfáticos mesentéricos relacionadas con el tratamiento con 700 mg/Kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 42 y 105 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Estos tumores son frecuentes en las ratas y es improbable que este hallazgo sea de relevancia para los seres humanos. La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta 1000 mg/Kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 62 y 158 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. La empagliflozina indujo tumores renales en los ratones macho con 1000 mg/Kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 45 y 113 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. El modo de acción para estos tumores es dependiente de la predisposición natural de los ratones macho a las patologías renales y a una vía metabólica que no se refleja en los seres humanos. Los tumores renales observados en los ratones macho no se consideran relevantes para los seres humanos. [95-97]

Genotoxicidad

La empagliflozina no es genotóxica. [98-102]

Toxicidad para la reproducción

Los estudios preclínicos indican que la empagliflozina atraviesa la barrera placentaria durante las últimas etapas de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que refiere al desarrollo embriológico temprano. Empagliflozina administrada durante el período de organogénesis no fue teratogénica en dosis de hasta 300 mg/Kg en las ratas ni en los conejos; dicho valor corresponde a aproximadamente 48 y 122 veces o 128 y 325 veces la dosis clínica de empagliflozina sobre la base de la exposición del AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis de empagliflozina que causaron toxicidad materna en las ratas también causaron malformaciones de huesos de extremidades curvados en exposiciones aproximadamente 155 y 393 veces más altas que la exposición asociada con la dosis clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis que causaron toxicidad materna en los conejos también ocasionaron un incremento de las pérdidas embriofetales en niveles de dosis aproximadamente 139 y 353 veces más altos que la exposición asociada con la dosis clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente. [27, 28]

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

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, en el que se administró empagliflozina desde el día 21 al día 90 postnatal, se observó dilatación pélvica y tubular renal mínima a leve y no adversa en ratas jóvenes sólo con la dosis de 100 mg/Kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes luego de un período de recuperación sin el fármaco de 13 semanas. [103]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
ALMACENAR EN UN LUGAR SEGURO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jelaska, A. et al., *A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control.* (U12-3817-01).
2. Narko, K. et al., *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.* (U12-1526-01).
3. Manassie, J. et al., *A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control.* (U12-1522-01).
4. Svaerd, R. et al., *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment.* (U12-1520-02).
5. Seewaldt-Becker, E. et al., *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea.* (U12-1518-01).
6. Eilbracht, J. et al., *A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise.* (U12-1517-01).
7. Swallow, R. et al., *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin.* (U12-1516-02).
8. Jelaska, A. et al., *A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy.* (U10-3573-02).
9. Seewaldt-Becker, E. et al., *A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5 mg, 10 mg and 25 mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy.* (U10-2261-04).
10. *Clinical Overview (based on DINAMO).* 2022.(c39717188).
11. Xu, D., *Clinical Overview (Based on EMPA-REG OUTCOME Trial 1245.25).* (c03805645-01).
12. *Clinical Overview for EMPEROR-reduced.* (c28589958).
13. *Clinical Overview for EMPEROR-Preserved.* (c35219119-01).
14. *Clinical Overview for EMPA-KIDNEY (1245.137).* 2022.(c40681229).
15. Jungnik, A. et al., *Investigation of the effect of food on the bioavailability of a 25 mg empagliflozin tablet and assessment of dose proportionality between 10 mg and 25 mg empagliflozin tablets in an open, randomised, single dose, three-period cross-over study in healthy male and female subjects.* (U12-1744-01).
16. Riggs, M. and Baron, K., *Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Empagliflozin in Patients with Type II diabetes mellitus.* (U12-2525-01).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

17. Port, A. et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single 50 mg dose of BI 10773 in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with type 2 diabetes and normal renal function in a monocentric, open-label, parallel group, phase I trial.* (U10-2920-02).
18. Rose, P. et al., *Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 10773 50 mg single dose in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child-Pugh classification A, B and C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel group study of phase I).* (U11-2121-02).
19. *Clinical Overview Statement-Ketoacidosis in patients without diabetes mellitus.* 2022.(c40624257).
20. Kohler, S., *Clinical Overview Statement.* (c03645156).
21. Kohler, S., *Clinical Overview Statement.* (c08997487-01).
22. *Clinical Overview Statement for CCDS Diabetic Ketoacidosis Special Warnings & Precautions update.* (c30395559).
23. *Clinical Overview Statement – Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's Gangrene).* (c25811312).
24. Kinduryte, O., *Clinical Overview Statement - complicated UTI.*(c20183764).
25. Stachlewitz, R., *A STUDY OF THE EFFECTS OF BI 10773 XX ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN RATS.* (U09-3711-01).
26. Stachlewitz, R. and Edwards, T., *A Study of the Effects of BI 10773 XX on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats.* (U09-3620-01).
27. Stachlewitz, R. and Fleeman, TL., *A Study of the Effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rabbits.* (U08-3564-01).
28. Stachlewitz, R. and Fleeman, TL., *A Study of the effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rats.* (U08-3556-01).
29. Wanta, J. and Berge, M., *Placental Transfer and Lactal Excretion of [14C]-BI 10773 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant or Lactating Rats.* (U09-3767-01).
30. Fleeman, L.T.L. and BS, *Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of BI 10773 XX in Rats.* (U09-3133-01).
31. Macha, S. et al., *Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between 25 mg BI 10773 and 25 mg hydrochlorothiazide or 5 mg torasemide under steady state conditions in patients with type 2 diabetes mellitus in an open-label, randomised, cross-over ..* (U12-2660-01).
32. *Clinical Overview Statement – interference of empagliflozin with 1,5-anhydroglucitol assay.* (c21845905).
33. *Clinical Overview Statement for Lithium Drug-Drug Interaction.* 2022.(c39747718).
34. Seibert, E. and McCabe, M., *In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6 and 2C19 by BI 10773.* (U11-3241-01).
35. Mathur, A. et al., *In vitro assessment of inhibition and inactivation of cytochrome P450s by BI 10773 XX and its metabolites: CD00006134, CD00006135 and CD00006136.* (U10-3595-01).
36. Seibert, E. and McCabe, M., *In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 2C9, 2D6 and 3A4 by BI 10773 XX.* (U09-3255-01).
37. Tweedie, D. and Ely, D., *In Vitro Assessment of the Induction Potential of BI 10773 in Primary Cultures of Human Hepatocytes.* (U08-3712-01).
38. Sane, R.S. and Taub, M.E., *In Vitro Evaluation of BI 10773 as an Inhibitor of Human Cytochromes P450: Determination of IC50 Values and Assessment of Drug Interaction Potential.* (U07-3480).
39. Li, Y. and Mathur, A., *Interactions of BI 10773 with UGTs (Uridine Diphosphoglucuronosyltransferases).* (U12-3448-01).
40. Philip, E. et al., *BI 10773 Metabolite Profiling and Tentative Metabolite Identification in Healthy Human Male Volunteers.* (U09-3362-01).
41. Taub, M. and Podila, L., *In vitro Evaluation of the Interaction of BI 10773 with Human P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).* (U08-3676-01).
42. Ishiguro, N., *In vitro evaluation of the interaction of empagliflozin with human SLC transporters using the Xenopus oocyte system.* (U12-1952-01).
43. Sane, R. et al., *In Vitro Evaluation of the Interaction of BI 10773 as an Inhibitor of Human Uptake Transporters OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, and Human Efflux Transporters BCRP and MRP2.* (U12-3565-01).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

44. Mattheus, M. et al., *An open-label, two-period, fixed-sequence trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 10773 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in healthy premenopausal female volunteers.* (U12-1031-01).
45. Schoene, K. et al., *Relative bioavailability of a single oral dose of digoxin (0,5 mg) when administered alone or in combination with multiple oral doses of BI 10773 (25 mg qd) in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, two-way crossover study).* (U11-2644-01).
46. Dieterich, S. et al., *Relative bioavailability of multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) and ramipril (5 mg) administered together compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) alone and ramipril (5 mg) alone in healthy male and female volunteers (an open-label,...* (U11-2593-01).
47. Macha, S. et al., *Relative bioavailability of BI 10773 and simvastatin after single and combined administration - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects.* (U11-2575-01).
48. Larbalestier, A. et al., *Relative bioavailability of pioglitazone after co-administration with different doses of BI 10773 in healthy volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study).* (U11-1194-01).
49. Hobson, D. et al., *Relative bioavailability of both BI 10773 and warfarin and pharmacodynamics of warfarin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg once daily) and a single oral dose of warfarin (25 mg) alone in healthy male volunteers..* (U10-2984-01).
50. Mattheus, M. et al., *Relative bioavailability of multiple doses BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg after concomitant administration compared to multiple doses of BI 10773 50 mg and linagliptin 5mg administered alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised..* (U10-2248-01).
51. Macha, S. et al., *Relative bioavailability of both BI 10773 50 mg and pioglitazone 45 mg after co-administration compared to BI 10773 and pioglitazone alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study).* (U10-2151-02).
52. Larbalestier, A. et al., *Relative bioavailability of both BI 10773 and sitagliptin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and sitagliptin (100 mg q.d.) alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, ...* (U10-1274-02).
53. Macha, S. et al., *Relative bioavailability of both BI 10773 and glimepiride after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and a single dose of glimepiride (1 mg) alone in healthy male volunte.* (U10-1197-02).
54. Mattheus, M. et al., *Relative bioavailability of both BI 10773 and metformin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and metformin (1000 mg b.i.d.) alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover.* (U09-1852).
55. Hummel, N. et al., *A randomised, open-label, three-way crossover trial to investigate the effect of rifampicin and probenecid on empagliflozin pharmacokinetics in healthy male and female subjects.* (U12-2462-01).
56. Schoene, K. et al., *Relative bioavailability of BI 10773 given alone and together with verapamil - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects.* (U11-1964-01).
57. Koenen, R. et al., *Relative bioavailability of single dose BI 10773 co-administered with multiple doses of 600 mg gemfibrozil bid compared to single dose treatment of BI 10773 alone in healthy volunteers - a phase I, openlabel, randomised, 2-way crossover trial.* (U11-2643-01).
58. Schuhmann, D., *SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS).* (U12-2707-01).
59. *Clinical Overview Statement for Constipation.* 2021. (c36493402-01).
60. Iliev, H., *Clinical overview statement, Allergic skin reactions.* (c17029580).
61. Iliev, H., *Clinical Overview Statement - Angioedema.* (c20269845).
62. Ritter, I., *Clinical Overview Statement - Inclusion of side effects "Haematocrit increased" and "Serum lipids increased."* (c11935237).
63. Marti, A., *Clinical Overview Statement.* (c03632510).
64. Ritter, I., *Clinical Overview Statement on changes of the Company Core Data Sheet for empagliflozin containing products (Jardiance®, Glyxambi® and Synjardy®) Blood creatinine increased and Glomerular filtration rate decrease.* (c09968029-01).
65. Port, A. et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising oral doses (0,5 mg to 800 mg) of BI 10773 as tablets administered to healthy male subjects. A randomised, placebo-controlled (within dose groups) and double-blind trial.* (U08-1237-02).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

66. *Clinical Overview Statement – Overdose.* (c23835154).
67. Eickelmann, P., *BI 10773: In vitro inhibition of SGLT2 and selectivity vs SGLT1 and GLUT1 transporters.* (U06-1742).
68. Grempler, R. et al., *Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors.* *Diabetes Obes Metab.* 2012. **14**(1): p. 83–90. (P11-13842).
69. DeFronzo, R.A. et al., *The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia.* *Diabetes Obes Metab.* 2012. **14**(1): p. 5–14. (P12-00692).
70. Gerich, J.E., *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications.* *Diabetic Med.* 2010. **27** p. 136–142. (R11-4288).
71. Seewaldt-Becker, E. et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 weeks treatment with three oral doses of BI 10773 as tablets in female and male patients with type 2 diabetes.* (U09-1970-01).
72. Thomas, L., *Effect of the SGLT2 inhibitor BI 10773 on glycaemic control after multiple oral dosing in diabetic ZDF rats.* (U07-1071).
73. Thomas, L., *Efficacy of the SGLT-2 inhibitor BI 10773 XX after single oral dosing in diabetic rodents and normoglycaemic dogs.* (U06-2214).
74. Luippold, G., *The combination of BI 10773 and insulin in a type 1 diabetic rat model (streptozotocin-induced diabetes): Effect on glucose homeostasis in a subchronic setting.* (U11-1767-01).
75. Luippold, G. et al., *Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus.* *Diabetes Obes Metab.* 2012. **14**(7): p. 601–607. (P12-01206).
76. Pestel, S., *Effects of BI 10773 XX (3, 10 and 30 mg/Kg p.o.) on renal and liver function in conscious rats.* (U06-1192).
77. *2-4-nonclinical-overview-10mg-ckd.2022.*(n00298309).
78. Pinnetti, S. et al., *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.* (U12-1521-01).
79. Vedel, C. et al., *A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.* (c02155992-02).
80. Jelaska, A. et al., *A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.* (c02661971).
81. Kaste, R. et al., *A phase III randomised, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/linagliptin 5 mg Fixed Dose Combination tablets compared with.* (U13-2755-01).
82. Andersen, K.R. et al., *A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment.* (U13-2868-01).
83. Jelaska, A. et al., *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control.* (U13-2122-01).
84. Zeller, C., *8-5-outputs-r0379-20140910.* (c03109078).
85. *Clinical Overview Statement based on a meta-analysis report for EMPRISE in EU and Asia.2022.*(c39016877-01).
86. Brand, T. et al., *Assessment of the effect of 25 mg and 200 mg of BI 10773 as single dose on the QT interval in healthy female and male subjects. A randomised, placebo controlled, double-blind, five-period crossover Phase-I-study with moxifloxacin as positive control.* (U11-1908-01).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

87. *Clinical Overview for EMPULSE.2021.(c36698799).*
88. Seman, L. et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 multiple rising oral doses (2,5 mg to 100 mg) of BI 10773 tablets in male and female type 2 diabetic patients.* (U09-1271-01).
89. Jungnik, A. et al., *A phase I, open-label, single-dose trial to investigate the metabolism and pharmacokinetics of 50 mg [14C]-BI 10773 when administered as oral solution to healthy male volunteers.* (U09-1354-01).
90. *An open-label, randomised, multicentre, single-dose, parallel group trial to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin in children and adolescents from 10 to less than 18 years of age with type 2 diabetes mellitus. (1245-0087).2016.(c09062077).*
91. *Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to characterise the exposure-response relationship for the effect of empagliflozin on 24 h urinary glucose excretion in adults, children and adolescent type 2 diabetes mellitus patients.2016.(c09146085).*
92. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. CTR 1218-0091 (DINAMOTM, main trial).2022.(c38245139).*
93. *Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Modeling of Empagliflozin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.2022.(c39218173).*
94. Merriman, T.N., *A 52-week toxicity study of BI 10773 XX administered by Oral Gavage to dogs with a 13-week recovery period.* (U10-3252-01).
95. Thomford, P., *104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Mice.* (U12-3581-01).
96. Dalton, S.R., *104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Rats.* (U12-3580-01).
97. Ku, W., *Mode-of-Action and Relevance for Empagliflozin-Related Renal Tumors in the Mouse Carcinogenicity Study.* (U13-3693-02).
98. Stachlewitz, R. and Blanchard, K., *A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage.* (U07-3543).
99. Stachlewitz, R. et al., *BI 10773 XX: Mutagenicity Testing with L5178Y tk+/- Mouse Lymphoma Cells. Forward Mutation Assay (BI Study Number 06R088).* (U07-3245).
100. Stachlewitz, R. and Blanchard, K., *A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (Study No. 06R141).* (U07-3233).
101. Tarca, J., *BI 10773 XX: Mutagenicity testing with Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA98 and TA100 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM 101). Plate incorporation reverse mutation assay with and without metabolic activation. (Study No. 06R089).* (U07-3186).
102. Cifone, M.A. and Stachlewitz, R., *L5178Y TK Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with Three Treatment Conditions.* (U08-3198-01).
103. Primakova, I. and Hoivik, D., *BI 10773: A 10-Week Toxicity Study by Oral Gavage in the Juvenile Wistar Han Rat with a 13-Week Recovery.* (n00231757).
104. *Annex to the European Commission guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. (100600498).*

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL