

Nº Ref.:RR1367665/20

MAY/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 11921/20

Santiago, 12 de mayo de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la Resolución Exenta RW Nº 8986 de fecha 13 de abril de 2020, por la que se autorizó nuevo texto de folleto de información al profesional para los productos JARDIANCE DUO 12,5/850, JARDIANCE DUO 5/500, JARDIANCE DUO 5/850, JARDIANCE DUO 5/1000, JARDIANCE DUO 12,5/500 y JARDIANCE DUO 12,5/1000, registros Nº F-21907/15, F-21908/15, F-21909/15, F-21910/15, F-21911/15 y F-21912/15 respectivamente, concedido a Boehringer Ingelheim Ltda.;

CONSIDERANDO: Que la rectificación solicitada, ha sido motivada por error en la emisión de la resolución de modificación.

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéutico, 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 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **RECTIFÍCASE** la Resolución Exenta RW Nº 8986 de fecha 13 de abril de 2020, referencia Nº MT1281534 en el siguiente sentido: rectificar el folleto de información al paciente de producto terminado los productos farmacéuticos JARDIANCE DUO 12,5/850, JARDIANCE DUO 5/500, JARDIANCE DUO 5/850, JARDIANCE DUO 5/1000, JARDIANCE DUO 12,5/500 y JARDIANCE DUO 12,5/1000, registros Nº F-21907/15, F-21908/15, F-21909/15, F-21910/15, F-21911/15 y F-21912/15 respectivamente, el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNIQUESE

JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

JARDIANCE DUO®
EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina

5 mg ó 12,5 mg

Metformina clorhidrato

500 mg ó 850 mg ó 1000 mg

Excipientes: ~~Almidón de maíz, copovidona, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, macrogol 400, óxido de hierro (potencias de 5 mg: óxido de hierro amarillo; potencias de 12,5 mg: óxido de hierro rojo y negro), talco, e.s.~~

(De acuerdo a la formula autorizada en el registro sanitario)

INDICACIONES

Control glicémico:

JARDIANCE DUO® está indicado como tratamiento de los adultos mayores de 18 años o más con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en:

- Pacientes inadecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- Pacientes inadecuadamente controlados con metformina en combinación con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo la insulina.
- En pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de empagliflozina y metformina en comprimidos separados.

Prevención de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE DUO® está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular en los casos en que el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado, y se requiere de empagliflozina para reducir el riesgo de [1]:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 mL/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerancia. La dosis diaria máxima recomendada de **JARDIANCE DUO®** es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina. (Véase la Tabla 1 para acceder a información posológica adicional).

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

Cuando **JARDIANCE DUO®** se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglicemia (véase la sección Interacciones y Reacciones adversas).

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, **JARDIANCE DUO®** se encuentra en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg*, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg*, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

***No disponible actualmente en Chile.**

JARDIANCE DUO® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Insuficiencia Renal [2]

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos una vez al año a partir de entonces. En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ej. cada 3-6 meses.

Tabla 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe ml/min	Metformina	Empagliflozina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg.* Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	La dosis diaria máxima es de 25 mg. No se requiere un ajuste de la dosis.
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30 – 44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg.* La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se recomienda el uso de empagliflozina

*Si no se dispone de la dosis adecuada de JARDIANCE DUO®, se deben utilizar cada uno de los componentes de manera individual, en lugar de la combinación a dosis fija.

Dosis omitidas

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **JARDIANCE DUO®** en menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ o $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$), debido al componente metformina.
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección "Advertencias y Precauciones Especiales").
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda, o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto al miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección Interacciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Generalidades

JARDIANCE DUO® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente fatal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos fatales. 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).

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Si se presentan estos síntomas, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe suspender el uso de **JARDIANCE DUO®**, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman **JARDIANCE DUO®** 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 (por 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 severa y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. **JARDIANCE DUO®** se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase Posología y Administración). En los pacientes tratados con **JARDIANCE DUO®** considere descartar cetoacidosis y la suspensión temporal de **JARDIANCE DUO®** en situaciones clínicas que ~~se sabe~~ predisponen a ~~la enfermedad~~ esta complicación (por ej. un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).[3] **En dichas situaciones, se debe considerar la prueba de cetonas, aún si el tratamiento con JARDIANCE DUO® se ha interrumpido.**[4]

Acidosis láctica [2]

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

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), **se debe interrumpir de forma temporal el tratamiento con metformina** ~~la metformina se debe interrumpir de forma temporal~~ y se recomienda contactar a su médico.

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

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

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal y náuseas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

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

Administración de un medio de contraste yodado

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

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

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

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con **JARDIANCE DUO®** que refieran dolor o **sensibilidad molestias**, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de **JARDIANCE DUO®** se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica **para eliminar el tejido afectado**). [5]

Función renal

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

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección Posología. **JARDIANCE DUO®** está contraindicado en pacientes con TFG <30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, véase la sección Contraindicaciones.

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909//15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse **JARDIANCE DUO®** con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de **JARDIANCE DUO®** está contraindicado debido al componente metformina (véase la sección Contraindicaciones). [6]

Pacientes de edad avanzada

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

En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con **JARDIANCE DUO®**. [6]

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Infecciones de las vías urinarias

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

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [7]. **Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.**

Cirugía

JARDIANCE DUO® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. [6]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de **JARDIANCE DUO®** o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente (véase la sección Toxicología).

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de **JARDIANCE DUO®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. [8-13]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Lactancia

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

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche [14]. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **JARDIANCE DUO®** [9, 13].

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de **JARDIANCE DUO®** ni sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere. [6, 11]

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. ~~La influencia de JARDIANCE DUO® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglicemia mientras conducen o utilizan máquinas. Sobre todo cuando JARDIANCE DUO® se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.~~

INTERACCIONES

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [15]

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglicemia. Por lo tanto, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina (véanse las secciones Posología y Administración y Efectos Secundarios) [16,17]

Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico. [18]

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450 [19-23]. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7 [24,25]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9, o la UGT2B7 [25-27]. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota [19,21-23]. 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.

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 [28]. Con base a estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [29]. Empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos 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 entrada. [30]

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2. Se

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [15,31-41]

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. [15, 31-36, 38, 41-44].

Metformina [2]

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

~~Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.~~

Medios de contraste yodados

La administración de **JARDIANCE DUO®** debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (véanse las secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

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

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con [45]:

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

• Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

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

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 ó 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas. [1,46]

El perfil de seguridad global de la empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en los estudios EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido. [1]

Los estudios de diseño doble ciego controlado con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina. [46]

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglicemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).[46]

No se identificó ninguna reacción adversa adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909//15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Tabla 2 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y reacciones adversas derivadas de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por clase de sistema orgánico (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA[47,48]

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

	Empagliflozina y metformina
Clasificación por sistema y órgano	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis Candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1,2} (incluso pielonefritis y urosepsis) ⁶ [7] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{2,6} [5]
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglicemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución de la absorción de vitamina B12 ^{3,4} Cetoacidosis ⁶
Trastornos hepato biliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{2,3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema ⁶ , urticaria ^{3,6} , eritema ³) [49] Angioedema ^{2,6} [50]
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ²
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Sed ²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento de la creatinina en sangre ¹ Aumento del hematocrito ^{2,7} [51] Aumento de lípidos plasmáticos ^{2,7} [51]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

¹ Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

² Reacciones adversas identificadas de la monoterapia de empagliflozina.

³ Reacciones adversas identificadas, sobre la base del SmPC de metformina para la UE [6]

⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con la mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

⁶ Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización

⁷ Véase la sección de estudios clínicos para información adicional

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Hipoglicemia

La frecuencia de la hipoglicemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar a la observada con placebo cuando la empagliflozina se administró como **tratamiento complementario** ~~complemento~~ de un régimen de metformina [17], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [52], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [53]. La frecuencia de pacientes con hipoglicemia se incrementó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con el placebo cuando se la administró como **tratamiento complementario** ~~complemento~~ de un régimen de metformina más sulfonilurea [17], y como **tratamiento complementario** ~~complemento~~ de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea [16]. (Véase la sección Posología y Administración; véase la Tabla 3 a continuación).

Hipoglicemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia general de pacientes con eventos de hipoglicemia grave fue baja (< 1 %) y similar para empagliflozina y para placebo con un tratamiento de base de metformina. [30]

La frecuencia de hipoglicemia grave dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios. (Véase la Sección Posología y Administración; véase la Tabla 3 a continuación).

Tabla 3 Frecuencia de pacientes con eventos hipoglicémicos confirmados por estudio e indicación (1245.19, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1276.1, 1276.10, 1275.9 y 1245.25 – TS¹)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Grupo de tratamiento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
En combinación con metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Total casos confirmados (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + Sulfonilurea (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Total casos confirmados (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con Pioglitazona +/- Metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Total casos confirmados (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal +/- Metformina +/- Sulfonilurea (1245.33) (18 semanas² / 78 semanas)			
N	170	169	155
Total casos confirmados (%)	20,6% / 35,3%	19,5 / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con insulina MDI +/- Metformina (1245.49) (18 semanas² / 52 semanas)			
N	188	186	189
Total casos confirmados (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Grave (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Empagliflozina dos veces al día versus una vez al día como tratamiento complementario de metformina (1276.10) (16 semanas)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo (1276.1³) (24 semanas)			
	Met 500/1000 mg dos veces al día	Empa 10/25 mg una vez al día	Empa (5/12,5 mg) + Met (500/1000 mg) dos veces al día
N	341	339	680
Total casos confirmados (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	110	112	110
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%
Estudio EMPA REG OUTCOME (1245.25)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	2333	2345	2342
Total casos confirmados (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

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

Grave: requirió asistencia

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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

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

³Ocho grupos de tratamiento: 4 tratamientos combinados de empagliflozina (5 mg o 12,5 mg dos veces al día) y metformina (500 o 1000 mg dos veces al día) y tratamiento con los componentes individuales de empagliflozina (10 mg o 25 mg una vez al día) o metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día).

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

Fuente de datos: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1276.1 [c02661969, Tabla 15.3.1.3:4], 1276.10 [c02092828-02, Tabla 15.3.2.3:3], 1275.9 [c02820144-01 Tabla 15.4.2: 12], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4].

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (8,8%) en comparación con empagliflozina 25 mg más metformina (6,6%) o placebo más metformina (7,8%). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para la combinación de empagliflozina más metformina en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias fue similar a la observada con el placebo. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con el régimen de empagliflozina 10 mg más metformina, en comparación con placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en el caso de empagliflozina 25 mg más metformina. Las frecuencias de infecciones de las vías urinarias fueron bajas en el caso de los pacientes de sexo masculino y estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. [46]

~~Moniliasis~~ Candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los eventos de ~~moniliasis~~ **Candidiasis** vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina 10 mg más metformina (4,0%) y para empagliflozina 25 mg más metformina (3,9%) en comparación con placebo más metformina (1,3%), y fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina más metformina en comparación con el placebo en las pacientes de sexo femenino. La diferencia en términos de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad severa. [46]

Aumento de la micción

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y empagliflozina, ambos con un régimen de base de metformina (< 1 %).[46]

Depleción de volumen

La frecuencia general de depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue baja y comparable a la observada en el caso de placebo (empagliflozina 10 mg más metformina (0,6 %), empagliflozina 25 mg más metformina (0,3 %) y placebo más metformina (0,1 %)). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, los eventos de depleción de volumen han sido informados en un único paciente tratado con empagliflozina 25 mg más metformina. [46]

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

La frecuencia global de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo como tratamiento complementario de un régimen con metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,2%). [54]

En estos estudios doble ciego, controlados con placebo de 24 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,02 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,46 ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg -2,05 ml/min/1,73 m²) [54]. En los estudios a largo plazo, estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco (véase la figura 6 en la Sección Estudios Clínicos para más información sobre el curso de TFGe en el estudio EMPA-REG outcome®)

SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada, fueron bien toleradas. ~~No existe experiencia con dosis superiores a 800 mg en los seres humanos.~~ [55, 56]

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

No se ha observado hipoglicemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede dar lugar a un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. [6]

Tratamiento

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglicemiantes orales. Código ATC: A10BD20

Modo de acción

Empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2, con un valor de IC_{50} de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC_{50} de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en los intestinos. También se demostró una elevada selectividad para otros transportadores de glucosa (GLUT) responsables de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos. [57,58]

La expresión de SGLT-2 en los riñones es elevada, mientras que en otros tejidos este transportador está ausente o su expresión es muy baja [57]. Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular hacia el torrente sanguíneo [59]. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hiperglicemia, la cantidad de glucosa que se filtra y se reabsorbe es mayor.

Empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con DMT2 mediante la reducción de reabsorción de glucosa renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético varía en función de la concentración de glucosa en sangre y la TFG. [59, 60] Mediante la inhibición del SGLT-2 en los pacientes con DMT2 e hiperglicemia, el exceso de glucosa se excreta a través de la orina.

En los pacientes con DMT2, la excreción de glucosa urinaria se incrementó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante el intervalo de 24 horas entre dosis. El aumento de la excreción de glucosa urinaria se mantuvo al final del período de tratamiento de 4

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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. [61] ~~La empagliflozina mejora el control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la reducción de reabsorción de glucosa renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético varía en función de la concentración de glucosa en sangre y el índice de filtración glomerular [58, 59]. Mediante la inhibición del SGLT 2 en los pacientes con DMT2 e hiperglicemia, el exceso de glucosa se excreta a través de la orina.~~

~~En los pacientes con DMT2, la excreción de glucosa urinaria se incrementó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante el intervalo de 24 horas entre dosis. El aumento de la excreción de glucosa urinaria se mantuvo al final del período de tratamiento de 4 semanas, con un valor promedio de aproximadamente 78 g/día con dosis de empagliflozina de 25 mg administradas en una toma diaria. Este incremento de la excreción de glucosa urinaria condujo a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con DMT2. [60]~~

La empagliflozina mejora los niveles plasmáticos de glucosa tanto pre- como postprandiales. [62,63].

El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía metabólica de insulina, y esto contribuye a que el riesgo de hipoglicemia con este fármaco sea bajo. [64,65]

Se observó una mejora de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluyendo el HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment-B*) y el cociente proinsulina-insulina. Además, la excreción de glucosa urinaria desencadena un fenómeno de pérdida calórica, asociado con pérdida de grasa corporal y reducción del peso corporal. [64, 65]

La glucosuria que se observa con empagliflozina está acompañada de una ligera diuresis que podría contribuir a una reducción moderada y sostenida de la presión arterial. [66]

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

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

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

En los seres humanos, independientemente de su acción sobre la glicemia, el clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a mediano o largo plazo: el clorhidrato de metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. [6]

Estudios clínicos

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

El tratamiento con empagliflozina en combinación con metformina con o sin otro régimen de base (pioglitazona, sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina) condujo a mejoras clínicamente relevantes en los valores de HbA_{1c}, glucosa plasmática en ayunas (GPA), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica. La administración de empagliflozina 25 mg condujo a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el valor objetivo de HbA_{1c} de <7% y a un menor número de pacientes que requirieron rescate glucémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Hubo una mejora clínicamente significativa en los valores de HbA_{1c} en todos los subgrupos de sexo, raza, región geográfica, tiempo desde el diagnóstico de DMT2 e índice de masa corporal (IMC). En los pacientes de 75 años de edad o más, se observaron reducciones numéricamente menores en los valores de HbA_{1c} con el tratamiento de empagliflozina. La presencia de valores más elevados de HbA_{1c} en el nivel basal estuvo asociada con una mayor reducción de la HbA_{1c}. La combinación de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo condujo a reducciones clínicamente significativas en HbA_{1c}, GPA, peso corporal y Presión Arterial (PA).

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina [17,67]

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 empagliflozina condujo a mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de GPA y presión arterial en comparación con el placebo (tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909//15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

Tabla 4 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina (grupo completo de análisis)

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	207	217	213
HbA_{1c} (%)			
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 HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 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 por el valor basal y estratificación.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

* Valor $p < 0,0001$.*Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo [68]*

Se realizó un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración a fin de evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento con empagliflozina en combinación con metformina (5 mg y 500 mg; 5 mg y 1000 mg; 12,5 mg y 500 mg, y 12,5 mg y 1000 mg administrados dos veces al día) brindó mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} y condujo a reducciones significativamente mayores en los valores de GPA y peso corporal en comparación con los componentes individuales. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina en combinación con metformina logró un valor objetivo de HbA_{1c} $< 7\%$ en comparación con los componentes individuales (Tablas 5 y 6).

Tabla 5 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC [Casos Observados])² en el que se comparó la empagliflozina 10 mg en combinación con metformina frente a los componentes individuales

	Empagliflozina 10mg + metformina 1000 mg ^a	Empagliflozina 10mg+ metformina 2000 mg ^a	Empagliflozina 10mg (una vez la día)	Metformina 1000 mg ^a	Metformina 2000mg ^a
N	161	167	169	167	162
HbA _{1c} (%)					
Nivel basal (media)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparación vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	153	161	159	166	159
Pacientes (%) que lograron valores de HbA _{1c} $< 7\%$ con un valor basal de HbA _{1c} $\geq 7\%$	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 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)]			

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-28,2** (-35,0,-21,5) ^b [-1,6 (-1,9, -1,2)]	-15,6** (-22,3,-8,9) ^b [-0,9 (-1,2, -0,5)]			
N	161	165	168	166	162
Peso corporal (kg)					
Nivel basal (media)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

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

^b Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA_{1c}; la GPA incluyó además el valor basal de GPA; el peso incluyó además el valor basal de peso corporal.

¹ Media ajustada por el valor basal

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

*p≤0,0062 para HbA_{1c};

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

Tabla 6 Resultados de un estudio de 24 semanas (OC)² en el que se comparó la empagliflozina 25 mg en combinación con metformina frente a los componentes individuales

	Empagliflozina 25mg +metformina 1000 mg ^a	Empagliflozina 25mg +metformina 2000 mg ^a	Empagliflozina 25mg qd	Metformina 1000 mg ^a	Metformina 2000 mg ^a
N	165	169	163	167	162
HbA_{1c} (%)					
Nivel basal (media)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparación vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparación vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
N	159	163	158	166	159
Pacientes (%) que lograron valores de HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥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]

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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

^a Administrado en dos dosis fraccionadas en partes iguales por día^b Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA_{1c}; la GPA incluyó además el valor basal de GPA; el peso incluyó además el valor basal de peso corporal.¹ Media ajustada por el valor basal² Los análisis se realizaron sobre el Grupo completo de análisis (GCA) utilizando un enfoque de casos observados (OC)*p≤0,0056 para HbA_{1c};

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

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea [17,67]

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. El tratamiento con empagliflozina condujo a mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de GPA y presión arterial en comparación con placebo (Tabla 7).

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

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 (Grupo Completo de Análisis)

Empagliflozina 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 (IC95%)		-28,8* (-34,2, -23,4) [-1,60* (-1,90, -1,30)]	-28,8* (-34,3, -23,3) [-1,60* (-1,90, -1,29)]
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %²	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,8	128,7	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.² No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial aplicado para los criterios de valoración secundarios.³ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glicémico) (LOCF)

• Valor p < 0,0001.

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de pioglitazona (+/- metformina) [52,67]

La eficacia y seguridad de empagliflozina en combinación con pioglitazona, con o sin metformina (el 75,5% del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración. Empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis ≥ 30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA_{1c}, la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal, y a reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, en comparación con el placebo (tabla 8).

En la extensión doble ciego, comparativa con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA_{1c} (cambio respecto del nivel basal de -0,61% para empagliflozina 10 mg, -0,70% para empagliflozina 25 mg y -0,01% para placebo), el peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para empagliflozina 25 mg y +0,50 kg para el placebo) y la presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,3 mmHg para el placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,2 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la semana 76. ~~La eficacia y seguridad de la empagliflozina en combinación con pioglitazona, con o sin metformina (el 75,5 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis ≥ 30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA_{1c}, la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal, y a reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, en comparación con placebo (Tabla 8).~~

~~En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA_{1c} (cambio respecto del nivel basal de -0,61 % para empagliflozina 10 mg, -0,70 % para empagliflozina 25 mg y -0,01 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para empagliflozina 25 mg y +0,50 kg para el placebo) y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para~~

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

~~empagliflozina 25 mg y +0,3 mmHg para el placebo, PAD: cambio respecto del nivel basal de 1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg, 2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,2 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Tabla 8 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona con o sin metformina (Grupo Completo de Análisis)

Tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	165	165	168
HbA_{1c} (%)			
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 HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 7 %³	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)]	-28,5* (-36,7, -20,2) [-1,61 (-2,01, -1,21)]
N	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	78,1	77,97	78,93
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC97,5 %)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %³	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
PAS (mmHg)^{2,3}			
Nivel basal (media)	125,7	126,5	125,9

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Cambio respecto del nivel basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.² No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial aplicado para los criterios de valoración secundarios.³ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glicémico) (LOCF)

* Valor p < 0,0001.

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina [69]

En pacientes que no lograban un control adecuado con metformina, un estudio de diseño factorial de 24 semanas de tratamiento con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg, administradas junto con linagliptina 5 mg brindó mejoras estadísticamente significativas en los valores de HbA_{1c} y GPA en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con empagliflozina 10 o 25 mg. Respecto de linagliptina 5 mg, ambas dosis de empagliflozina más linagliptina 5 mg brindaron reducciones estadísticamente significativas en el peso corporal y la presión arterial. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina más linagliptina logró un valor objetivo de HbA_{1c} de $<7\%$ en comparación con linagliptina 5 mg (tabla 9).

Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina + linagliptina, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica evidenciaron una disminución, que fue de -5,6/-3,6 mmHg (p <0,001 *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 se especifica para PAD) para empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg. Las reducciones clínicamente significativas en la presión arterial se mantuvieron por 52 semanas, con valores de -3,8/-1,6 mmHg (p <0,05 *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 se especifica para PAD) para empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg.

Luego de las 24 semanas, el tratamiento de rescate fue usado 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. ~~En un estudio de diseño factorial, pacientes que no lograban un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg, administradas junto con linagliptina 5 mg brindó mejoras estadísticamente significativas en los valores de HbA_{1c} y GPA en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con la empagliflozina 10 o 25 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de empagliflozina más linagliptina 5 mg brindaron reducciones estadísticamente significativas en el peso corporal y la presión arterial. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina más~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

~~linagliptina logró un valor objetivo de HbA_{1c} de < 7 % en comparación con linagliptina 5 mg (Tabla 9).~~

~~Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina + linagliptina, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica evidenciaron una disminución, que fue de 5,6/ 3,6 mmHg (p < 0,001 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 frente a linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg. Las reducciones clínicamente significativas en la presión arterial se mantuvieron por 52 semanas, con valores de 3,8/ 1,6 mmHg (p < 0,05 frente a linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg y de 3,1/ 1,6 mmHg (p < 0,05 frente a linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg.~~

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

Tabla 9 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (OC) de empagliflozina y linagliptina como combinación de dosis fijas como tratamiento complementario de un régimen con metformina (Grupo Completo de Análisis)

	Empagliflozina / linagliptina (25 mg/5 mg)	Empagliflozina / linagliptina (10 mg/5 mg)	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
N	134	135	140	137	128
HbA_{1c} (%) – 24 semanas					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,1	-0,6	-0,7	-0,7
Comparación frente a linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC del 95 %) ²	-0,5 (-0,7, -0,3)*	-0,4 (-0,6, -0,2)*			
N	134	135	140	137	128
HbA_{1c} (%) – 52 semanas¹					
Nivel basal (media) en kg	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,0	-0,7	-0,7	-0,5
Comparación frente a linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC del 95 %) ²	-0,8 (-1,0, -0,6)*	-0,60 (-0,8, -0,4)*			
N	134	135	140	137	128
Peso corporal - 24 semanas					
Nivel basal (media) en kg	85	87	88	86	85

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,0	-2,6	-3,2	-2,5	-0,7
Comparación vs. linagliptina 5 mg (media ajustada) (IC del 95%) ⁴	-2,3 (-3,2, -1,4)*	-1,9 (-2,8, -1,1)*			
N	123	128	132	125	119
Pacientes (%) que lograron valores de HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 semanas	62	58	33	28	36
Comparación vs. linagliptina 5 mg (cociente de probabilidades) (IC del 95%) ³	3,5 (1,9, 6,4)*	2,8 (1,6, 5,0)**			

¹ No evaluado para la determinación de la significancia estadística debido al procedimiento analítico confirmatorio secuencial aplicado.² Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA_{1c}.³ Población de análisis completa con los pacientes que no completaron considerados como fracasos. La regresión logística incluyó: tratamiento, función renal basal, región geográfica y valor basal de HbA_{1c}.⁴ Población de Análisis Total usando la última observación. El modelo ANCOVA incluyó: tratamiento, función renal, región, valor basal de peso corporal y valor basal de HbA_{1c}.

* P < 0,0001

** P < 0,001

Empagliflozina en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina [53]

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

Después de 24 semanas, se observó el uso de tratamiento 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 el placebo + linagliptina 5 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Tabla 10 Parámetros de eficacia con los que se comparó la empagliflozina frente al placebo como tratamiento complementario en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina 5mg.

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC del 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GPA (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 HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥7% - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A _{1c} <7%	37,0	32,7	17,0
Comparación vs. placebo (Cociente de probabilidades) (IC del 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7) P=0,0004	2,9 (1,4, 6,1) P=0,0061	

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

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

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

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

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

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

Datos de 2 años de empagliflozina como tratamiento complementario de la metformina en comparación con la glimepirida [70]

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg versus la glimepirida (4 mg) en pacientes con un control glicémico inadecuado con monoterapia de metformina, el tratamiento con un régimen diario de empagliflozina condujo a una reducción superior en los valores de HbA_{1c}, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de GPA, en comparación con la glimepirida (Tabla 11). La empagliflozina en un régimen diario condujo a una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, la presión arterial sistólica y diastólica (cambio respecto del nivel basal en la PAD de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, $p < 0,0001$).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Tabla 11 Resultados de un estudio con control activo de 104 semanas (LOCF)⁴ en el que se comparó la empagliflozina frente a la glimepirida como tratamiento complementario a un régimen de metformina (grupo completo de análisis)

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 del 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacientes (%) que lograron valores de HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 7 %²	33,6	30,9
N		
GPA (mg/dL) [mmol/L]		
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
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 por el valor basal y estratificación.² No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial aplicado para los criterios de valoración secundarios.³ LOFC, los valores posteriores a un rescate antihipertensivo se censuraron⁴ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glicémico) (LOCF)

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

** Valor p < 0,0001.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal [16]

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

En la semana 18, la administración de empagliflozina brindó una mejora estadísticamente significativa en los valores de HbA_{1c} en comparación con 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, 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 12).

En la semana 78, 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 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 12 Resultados de un estudio controlado con placebo de 18 y 78 semanas (LOCF)² de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin metformina y/o una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total; Pacientes que Completaron)

Tratamiento complementario de un régimen de insulina basal +/- metformina o una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA_{1c} (%) 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
HbA_{1c} (%) 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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 por el valor basal y estratificación.² Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF)

* Valor p < 0,0001.

*** Valor p < 0,01.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina (MDI) y metformina [71].

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

En la semana 18, empagliflozina brindó una mejora 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% para empagliflozina 10 mg, 31,0% para empagliflozina 25 mg) logró un valor objetivo de HbA_{1c} <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}, a una reducción de la necesidad de insulina en comparación con el placebo así como a una reducción en los valores de GPA (cambio respecto del nivel basal de -0,3 mg/dl [-0,02 mmol/l] para placebo, -19,7 mg/dl [-1,09 mmol/l] para empagliflozina 10 mg, y -23,7 mg/dl [-1,31 mmol/l] para empagliflozina 25 mg), peso corporal y presión arterial (PAS: cambio respecto del nivel basal de -2,6 mmHg para placebo, -3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg y 4,0 mmHg para empagliflozina 25 mg, PAD: cambio respecto del nivel basal de -1,0 mmHg para el placebo, -1,4 mmHg para empagliflozina 10 mg y -2,6 mmHg para empagliflozina 25 mg).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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 del 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
Pacientes (%) que lograron valores de < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 7 % en la semana 52⁴	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 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 (IC97,5 %)		-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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

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)⁵			
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 por el valor basal y estratificación.

² Semana 18: GCA; semana 52: PPS (Conjunto por Protocolo) - Pacientes que Completaron - 52

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

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

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

⁶ Semana 52: GCA

* Valor p < 0,0001.

** Valor p < 0,001.

Régimen de dos dosis diarias de empagliflozina versus un régimen de una dosis diaria de empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina [72]

La eficacia y seguridad de empagliflozina dos veces al día *versus* una vez al día (dosis diaria de 10 mg y 25 mg) como tratamiento complementario en pacientes con un control glucémico insuficiente con la monoterapia de metformina fue evaluada en un estudio doble ciego, comparativo con placebo de 16 semanas de duración. Todos los tratamientos con empagliflozina condujeron a reducciones significativas en los valores de HbA_{1c} respecto del nivel basal (media total 7,8%) al cabo de 16 semanas de tratamiento en comparación con el placebo. Los regímenes de dos dosis diarias de empagliflozina condujeron a reducciones comparables en los valores de HbA_{1c} en comparación con los regímenes de una dosis diaria con una diferencia entre los tratamientos en términos de reducciones en los valores de HbA_{1c} entre el nivel basal y la semana 16 de -0,02% (IC del 95% -0,16, 0,13) para empagliflozina 5 mg dos veces al día *vs.* 10 mg una vez al día, y de -0,11% (IC del 95% -0,26, 0,03) para empagliflozina 12,5 mg dos veces al día *vs.* 25 mg una vez al día.

Glucosa postprandial a las 2 horas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Pacientes con valores basales de $HbA_{1c} \geq 9\%$

En un análisis pre especificado de sujetos con valores basales de $HbA_{1c} \geq 9,0\%$, el tratamiento con empagliflozina 10 mg o 25 mg como tratamiento complementario de un régimen de metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA_{1c} en la semana 24 (promedio ajustado del cambio respecto del nivel basal de -1,49 % para empagliflozina 25 mg, de -1,40 % para empagliflozina 10 mg y de -0,44 % para placebo).

Peso corporal

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

Presión arterial [73]

La eficacia y seguridad de empagliflozina se evaluó en un estudio doble ciego, comparativo con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial que estaban recibiendo diferentes tratamientos antidiabéticos (el 67,8% estaba siendo tratado con metformina con o sin otro fármaco antidiabético, incluyendo insulina) y hasta 2 tratamientos antihipertensivos (tabla 14). El tratamiento con empagliflozina en un régimen de una toma diaria condujo a una mejora 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 placebo, de -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -5,47 mmHg para empagliflozina 25 mg) y en los valores de PAD en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -1,13 mmHg para placebo, de -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -3,02 mmHg para empagliflozina 25 mg).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Tabla 14 Resultados de un estudio controlado con placebo de 12 semanas (LOCF)³ de empagliflozina 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 (IC del 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS 24 horas en la semana 12²			
Nivel basal (media)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD 24 horas en la semana 12²			
Nivel basal (media)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ Media ajustada por el valor basal y estratificación.² Extrapolación de la última observación (previa al rescate antihipertensivo) (LOCF) ³LOCF, los valores posteriores al rescate antihipertensivo se censuraron.³ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glicémico) (LOCF)

* Valor p < 0,0001.

** Valor p = 0,0008.

En un análisis preespecificado de datos combinados de 4 estudios comparativos con placebo, el tratamiento con empagliflozina (el 68% del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) condujo a un descenso en la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg -3,9 mmHg, empagliflozina 25 mg -4,3 mmHg) en comparación con el placebo (-0,5 mmHg) y a un descenso en la 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 76.

*Parámetros de Laboratorio***Incremento del Hematocrito**

En un análisis de seguridad de todos los ensayos con metformina como tratamiento de base, los cambios promedio desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,6% y 4,0% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0% para el placebo. En el estudio EMPA-REG

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

OUTCOME®, los valores de hematocrito volvieron hacia los valores basales después de un período de seguimiento de 30 días después de suspender el tratamiento. [51]

Aumento de lípidos en suero

En un análisis de seguridad de todos los ensayos con metformina como tratamiento de base, los aumentos promedio respecto al inicio para empagliflozina 10 mg y 25 mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 5,0% y 5,2% versus 3,7%; HDL-colesterol 4,6% y 2,7% frente a -0,5%; LDL-colesterol en un 9,1% y un 8,7% frente a 7,8%; Los triglicéridos 5,4% y 10,8% frente a 12,1%. [51]

Resultado cardiovascular [1]

El estudio EMPA-REG OUTCOME® es un ensayo multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar el efecto de la empagliflozina como complemento del tratamiento estándar en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y uno o más factores de riesgo, incluidas la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica, los antecedentes de infarto de miocardio (IM), y los antecedentes de accidente cerebrovascular. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento en el compuesto de muerte CV, IM no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal (Episodios Cardiovasculares Graves [MACE-3]). Se incluyeron criterios de valoración predeterminados adicionales para abordar los resultados clínicamente relevantes evaluados en forma exploratoria, entre los cuales se encuentran: muerte CV, el compuesto de insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte CV, mortalidad por todas las causas y el compuesto de nuevo caso o empeoramiento de nefropatía.

Se administró un tratamiento con empagliflozina a 7020 pacientes (empagliflozina 10 mg: 2345, empagliflozina 25 mg: 2342, placebo: 2333) y se realizó un seguimiento por una media de 3,1 años. La población estuvo compuesta en un 72,4% por pacientes caucásicos, un 21,6% por asiáticos y un 5,1% por negros. La edad promedio era de 63 años y el 71,5% eran hombres. Al inicio, aproximadamente el 81% de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, el 65% con beta-bloqueantes, el 43% con diuréticos, el 89% con anticoagulantes y el 81% con medicación hipolipemiente. Aproximadamente el 74% de los pacientes recibían tratamiento con metformina al inicio, el 48% con insulina y el 43% con sulfonilurea.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (52,2%) tenían niveles de TFGe de 60-90 mL/min/1,73 m², el 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m² y el 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m². La media de PAS fue de 136 mmHg, PAD 76 mmHg, LDL 86 mg/dL, HDL 44 mg/dL y el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) 175 mg/g al inicio.

Reducciones en el riesgo de muerte CV y mortalidad global

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

La empagliflozina es superior a placebo en la reducción del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular, IM no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la muerte cardiovascular sin cambios significativos en el IM no fatal o el accidente cerebrovascular no fatal (Tabla 15 y Figura 1).

Empagliflozina también mejoró la sobrevida global (tabla 15 y figura 2), como resultado de una reducción en la muerte cardiovascular con la administración de empagliflozina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre empagliflozina y el placebo en la mortalidad no cardiovascular.

Tabla 15 Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, sus componentes y la mortalidad (Grupo Tratado*)

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

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909//15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

* Es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis del medicamento en estudio.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909//15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Figura 1

Tiempo hasta la muerte CV

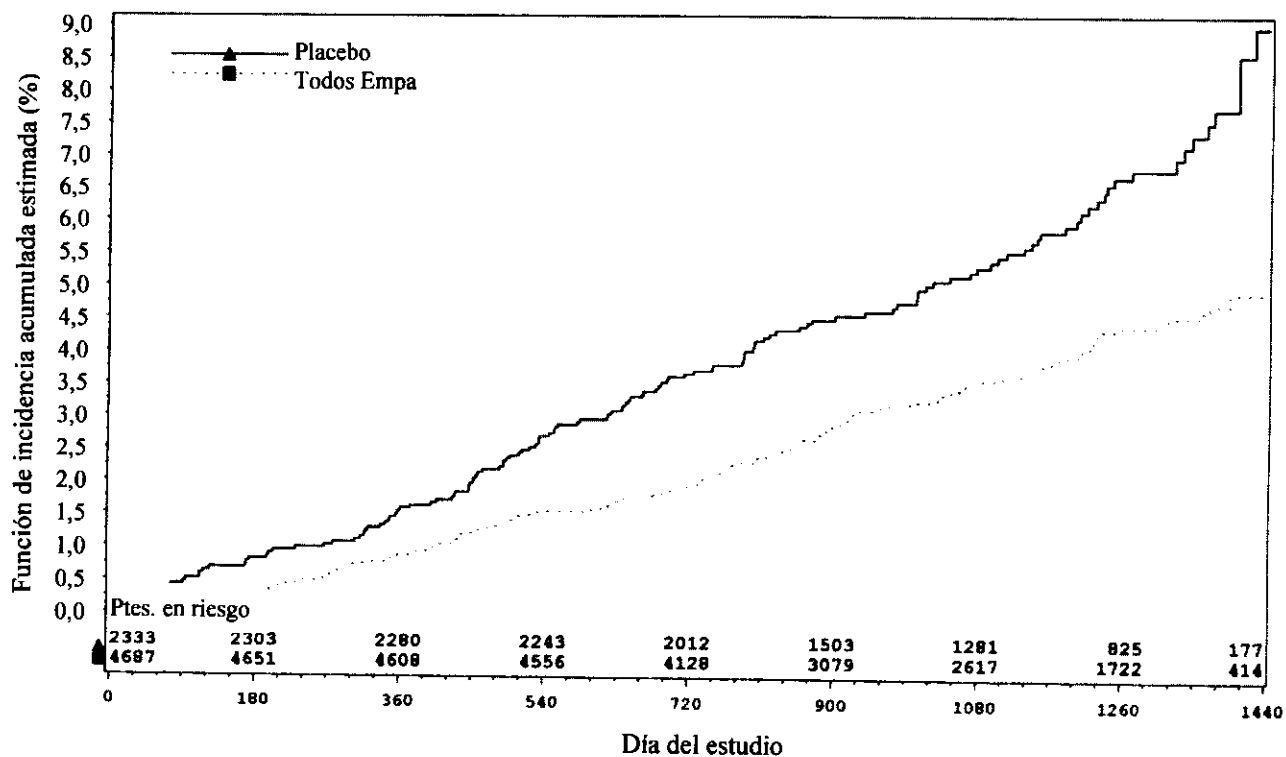


Figura 2

Tiempo transcurrido hasta la mortalidad por cualquier causa*

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

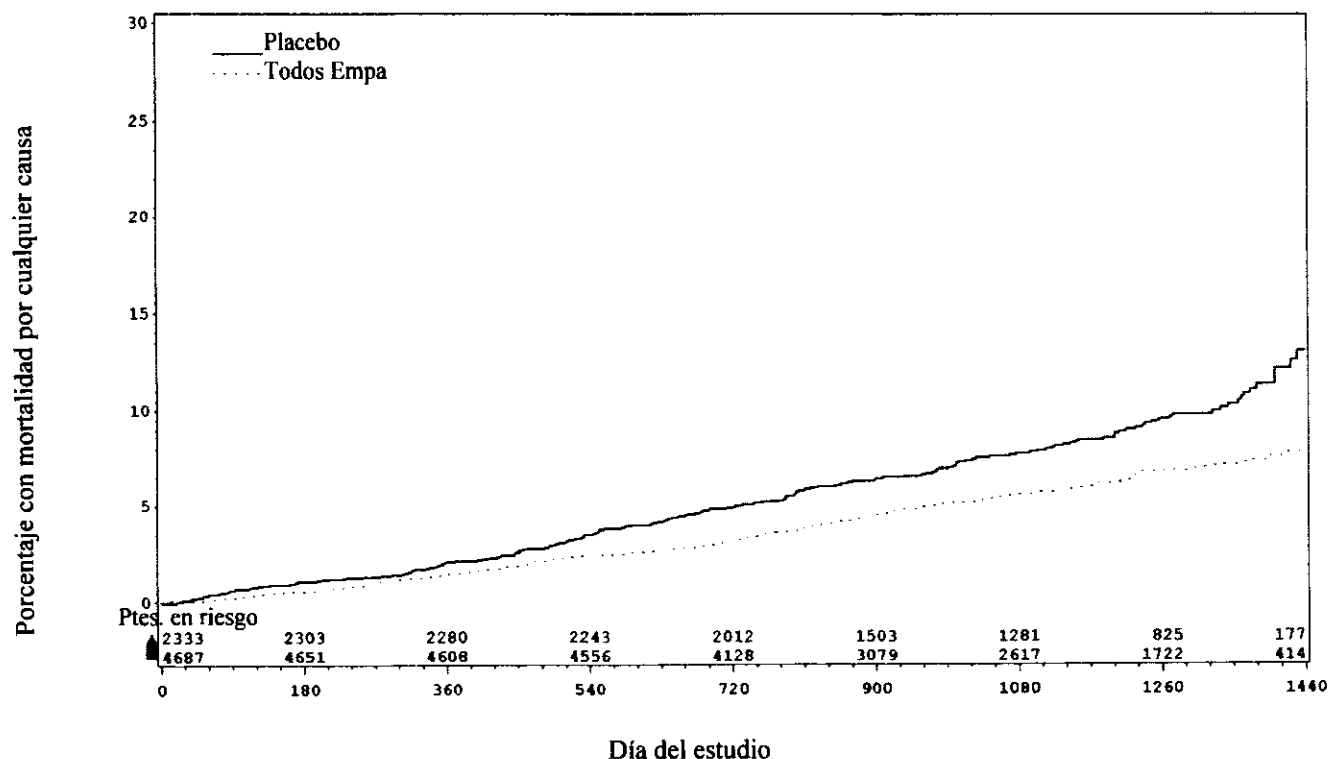
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)



*Estimación de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la mortalidad por cualquier causa, en el conjunto combinado de empagliflozina vs. placebo -- grupo tratado

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

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

La empagliflozina es superior a placebo en la reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia (Tabla 16 y Figura 3).

Tabla 16 Efecto del tratamiento en la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (excluido el ACV fatal) (Grupo Tratado*)

	Placebo	Empagliflozina** (10 y 25 mg, combinados)
N	2333	4687
Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o muerte cardiovascular (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 hospitalización N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
HR (IC del 95%)		0,65 (0,50; 0,85)
Valor p		0,0017
Muerte cardiovascular (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

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

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

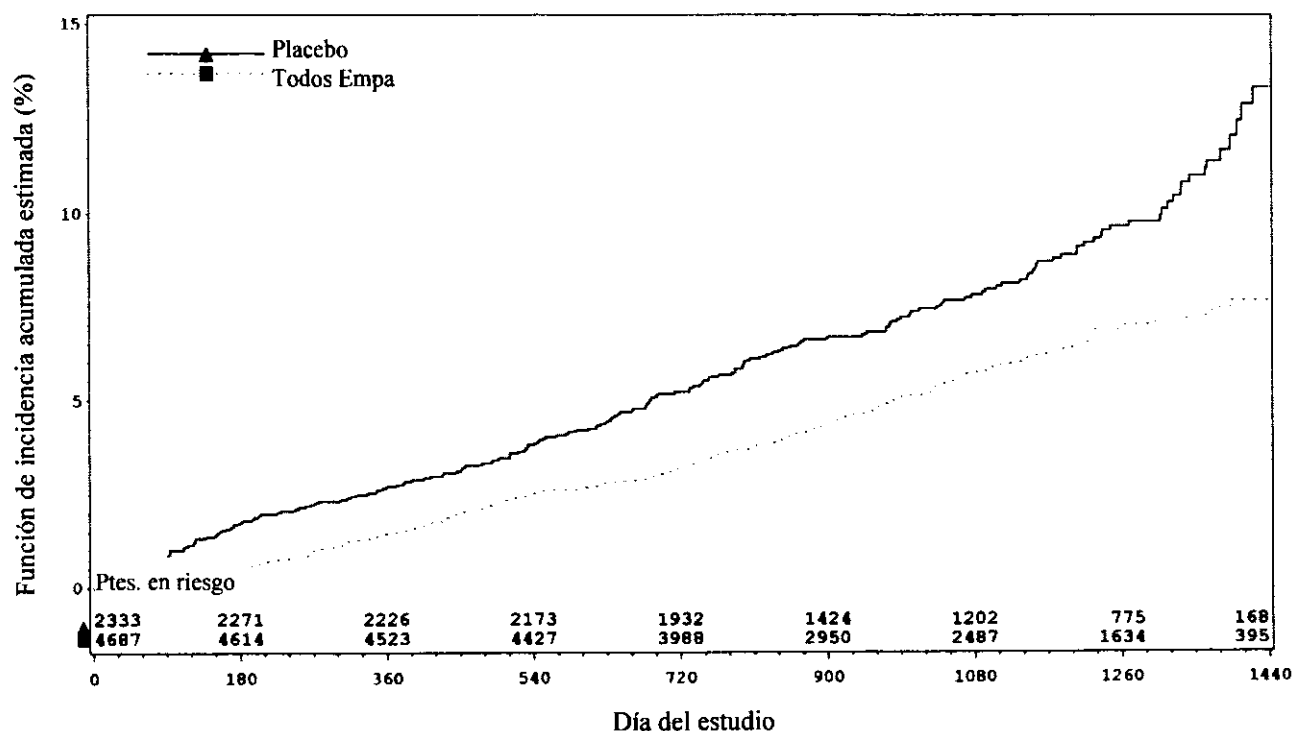
*** tiempo hasta el primer evento

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

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



*Función de incidencia acumulada para el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV, conjunto combinado de empagliflozina vs. placebo – grupo tratado

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

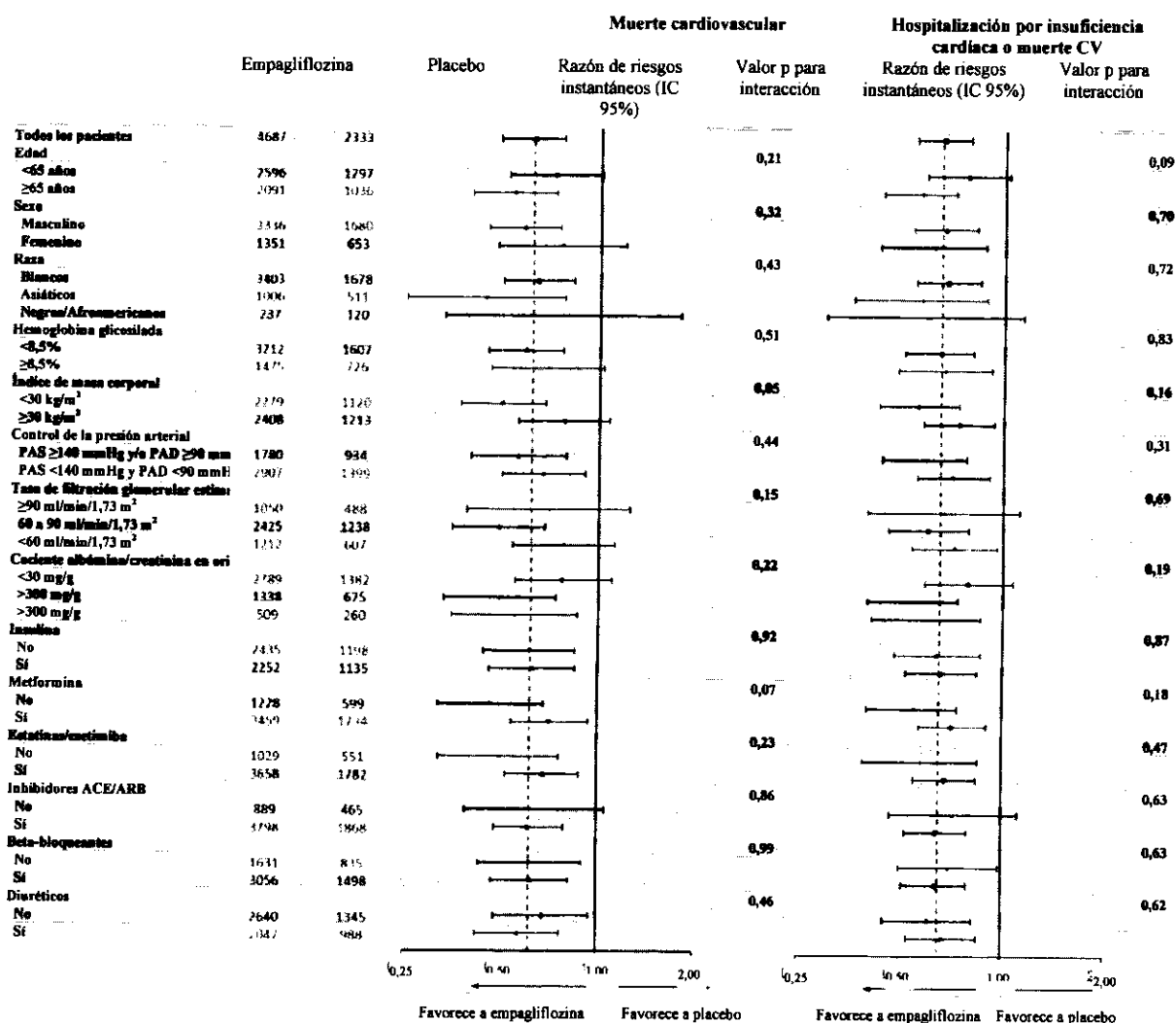
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Los beneficios cardiovasculares observados de la empagliflozina fueron consistentes en todos los subgrupos que se presentan en la Figura 4.

Figura 4 Análisis de subgrupos para muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV***



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

**El valor p se utiliza para evaluar la homogeneidad de la diferencia entre grupos entre los distintos subgrupos (prueba de interacción de grupo por covariable) sin ajustes por pruebas de multiplicidad y puede no reflejar el efecto de un factor en particular tras el ajuste de todos los otros factores. La homogeneidad o heterogeneidad manifiesta entre los subgrupos no debe sobreinterpretarse.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909//15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Enfermedad renal diabética

En la población del estudio EMPA-REG OUTCOME®, el riesgo de nuevos casos o empeoramiento de nefropatía (definidos como el comienzo de macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica e inicio de tratamiento de reemplazo renal [es decir, hemodiálisis]) se redujo significativamente en el grupo de empagliflozina en comparación con el placebo (tabla 17 y figura 5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

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

Tabla 17 Tiempo transcurrido hasta el nuevo caso o empeoramiento de nefropatía (grupo tratado*)

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

* es decir, pacientes que habían recibido por lo menos una dosis del medicamento en estudio

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

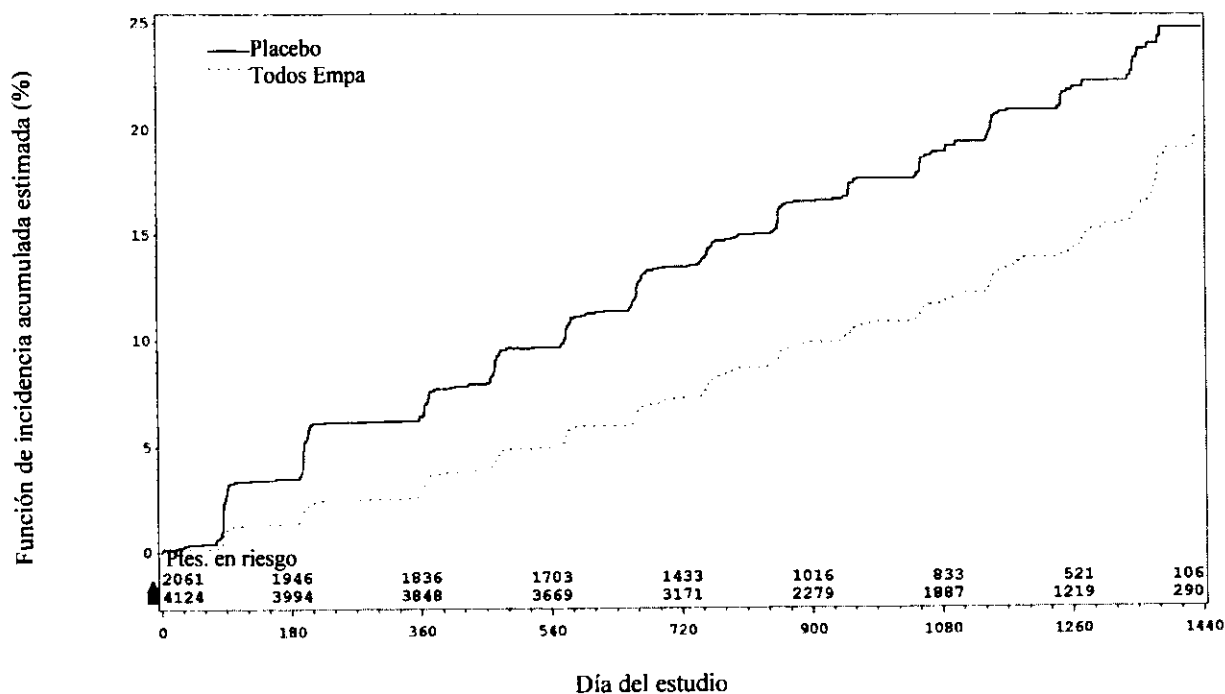
*** cociente albúmina/creatinina en orina >300 mg/g

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
 JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Figura 5 Tiempo transcurrido hasta el nuevo caso o empeoramiento de nefropatía

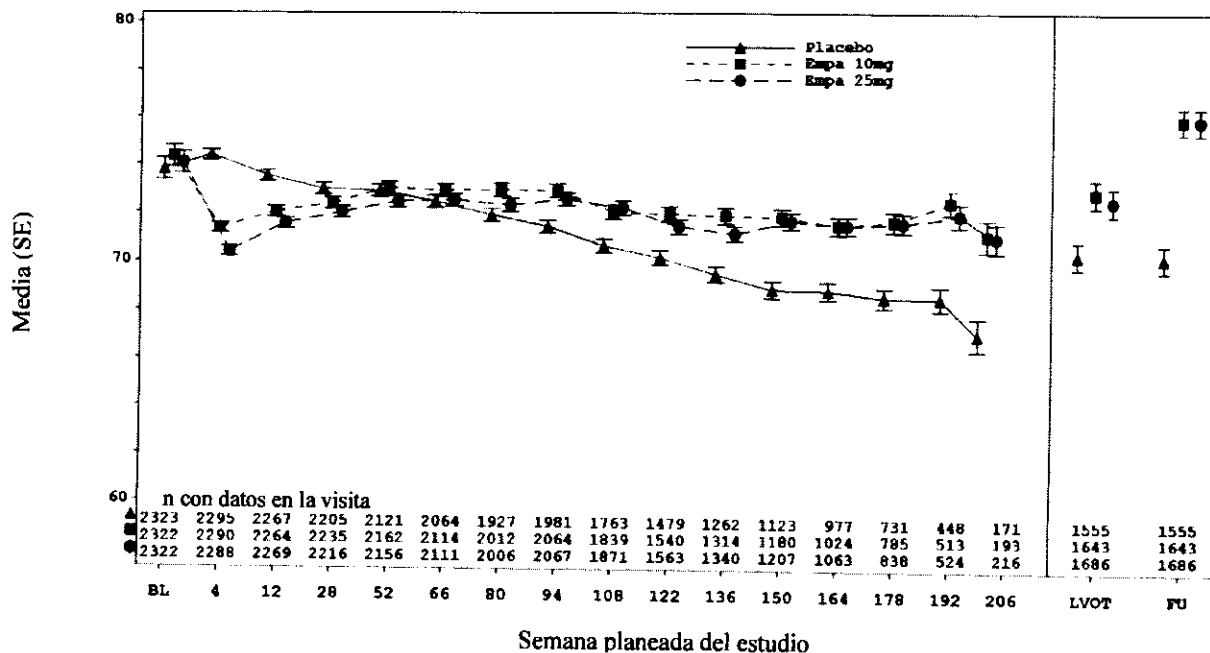


El tratamiento con empagliflozina preservó la TFGe y el aumento de la TFGe durante las 4 semanas de seguimiento posteriores al tratamiento. No obstante, el grupo de placebo demostró una reducción gradual en la TFG durante el curso del estudio sin cambios adicionales durante el seguimiento de 4 semanas (véase la figura 6).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Figura 6 TFGe con el transcurso del tiempo*



* TFGe (MDRD) (ml/min/1,73 m²) resultados de MMRM con el transcurso del tiempo, último valor no ajustado en el tratamiento y valor de seguimiento - grupo tratado - a la derecha en base a los pacientes con último valor disponible en el tratamiento (LVOT) y seguimiento (FU).

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

Estudio de QTc exhaustivo

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con comparador activo, de diseño cruzado en el que se evaluaron 30 sujetos sanos, no se observó prolongación del QTc con la dosis de 25 mg ni con la dosis de 200 mg de empagliflozina. [74]

Farmacocinética**JARDIANCE DUO®**

Los resultados de los estudios de bioequivalencia realizados en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de SYNJARDY® (empagliflozina/clorhidrato de metformina) de 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1000 mg son bioequivalentes a la coadministración de las correspondientes dosis de empagliflozina y metformina como comprimidos individuales. [75-77]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

La administración de 12,5 mg empagliflozina/1000 mg metformina en estado postprandial condujo a una reducción del 9% en el AUC (área bajo la curva) y a una reducción del 28% en la C_{max} correspondientes a empagliflozina, en comparación con la administración en ayunas. En el caso de metformina, el AUC se redujo un 12% y la C_{max} se redujo un 26% en comparación con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos en relación con empagliflozina y con metformina no se considera relevante desde el punto de vista clínico. No obstante, dado que se recomienda que metformina se administre junto con las comidas, también se propone la administración junto con las comidas en el caso de SYNJARDY®. [77]

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

Empagliflozina

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con DMT2. Tras la administración por vía oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas posdosis. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas se redujeron siguiendo un patrón bifásico con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. Los valores plasmáticos medios en estado estacionario para AUC y C_{max} fueron 1870 nmol.h y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y 4740 nmol.h/l y 687 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día, respectivamente. La exposición sistémica de empagliflozina se incrementó de manera proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis únicas de empagliflozina fueron similares a aquellos en estado estacionario, lo que sugiere una farmacocinética lineal en lo que al tiempo se refiere. No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [55, 61, 78, 79]

La farmacocinética de una dosis de 5 mg de empagliflozina administrada dos veces al día y de una dosis de 10 mg de empagliflozina administrada una vez al día se comparó en sujetos sanos. La exposición total (AUC_{ss}) de empagliflozina a lo largo de un período de 24 horas con dosis de 5 mg administradas dos veces al día fue similar a la observada en el caso del régimen de dosis de 10 mg administrado una vez al día. Tal como se esperaba, el régimen de dosis de empagliflozina 5 mg administrado dos veces al día, en comparación con el régimen de dosis de empagliflozina de 10 mg administrado una vez al día, condujo a valores más bajos de C_{max} y a valores más altos de concentración plasmática valle (C_{min}) de empagliflozina. [42]

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo cual empagliflozina puede tomarse con las comidas o alejado de ellas. [80]

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio 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 %. [79,81]

Biotransformación

No se identificó ningún metabolito mayor de 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. [24, 81] Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. [75]

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente de empagliflozina se estimó en un valor de 12,4 h, 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 empagliflozina fueron del 39,1% y del 35,8%, respectivamente. Con un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de empagliflozina se alcanzaron para la quinta dosis. En concordancia con su vida media, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta un 22%, con respecto al AUC plasmático. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a sujetos sanos, aproximadamente el 95,6% de la radioactividad relacionada con el fármaco fue eliminada en las heces (41,2%) o en la orina (54,4%). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco recuperada en las heces correspondía al fármaco original inalterado y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina era fármaco original inalterado. [79, 81]

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal [79, 82]

En los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60 - < 90 mL/min/1,73 m²), moderada (TFGe : 30 - < 60 mL/min/1,73 m²), severa (TFGe: < 30 mL/min/1,73 m²) y en los pacientes con falla renal/ ESRD (enfermedad renal en estadio final), el valor de AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 18%, un 20%, un 66% y un 48%, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y en los sujetos con falla renal/ESRD en comparación con los pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave 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 TFG_e que condujo a un incremento en la exposición al fármaco. **No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base de los datos de farmacocinética observados.**

Insuficiencia hepática [83]

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%, un 23% y un 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) [79]

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

Género [79]

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 [79]

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 [79]

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Pacientes pediátricos

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

Metformina

Absorción

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

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

Con las dosis y los regímenes posológicos recomendados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se alcanzan dentro de un lapso de 24 a 48 horas y por lo general son inferiores a 1 µg/mL.

En los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) del clorhidrato de metformina no superaron los 5 µg/mL, ni siquiera con las dosis máximas.

La ingesta de alimentos reduce el grado de absorción y demora ligeramente la absorción del clorhidrato de metformina. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % más baja, un descenso del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de estos descensos. [6]

Distribución

El grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina experimenta partición hacia los eritrocitos. El valor máximo en sangre es menor que el máximo plasmático y aparece aproximadamente en el mismo tiempo. Es muy probable que los glóbulos rojos representen un compartimiento de distribución secundario. El volumen de distribución medio (V_d) se ubicó en el rango de 63 a 276 L. [6]

Biotransformación

El clorhidrato de metformina se excreta principalmente inalterado en la orina. No se han identificado metabolitos en los seres humanos. [6]

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

Eliminación

La depuración renal del clorhidrato de metformina es > 400 mL/min, lo que indica que el clorhidrato de metformina se elimina mediante filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas. En presencia de un deterioro de la función renal, la depuración renal se reduce en forma proporcional a la disminución de la depuración de creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, lo que conduce a niveles incrementados de clorhidrato de metformina en el plasma. [6, 21]

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

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

Estudio de dosis múltiples: Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) fueron aproximadamente un 33% y un 40% más bajas, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Este aspecto tiene una relevancia clínica limitada, puesto que la dosis se ajusta en forma individual para cada caso en particular en función del control glicémico logrado. [6]

TOXICOLOGÍA

Empagliflozina y metformina

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad general en ratas de hasta 13 semanas de duración con la combinación de empagliflozina y metformina. En un estudio de la combinación de empagliflozina y metformina de 13 semanas de duración en ratas, la dosis (máxima) sin efectos adversos observados (NOAEL) se basó en la hipocloremia observada con exposiciones de aproximadamente 24 y 9 veces la exposición clínica basada en el AUC de empagliflozina asociada con las dosis de 10 y 25 mg, respectivamente [84].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

Un estudio de desarrollo embrio fetal realizado en ratas preñadas no indicó ningún efecto teratogénico atribuido a la coadministración de empagliflozina y metformina en exposiciones de aproximadamente 35 y 14 veces la exposición clínica de empagliflozina sobre la base del AUC asociada con las dosis de 10 y 25 mg, respectivamente, y 4 veces la exposición clínica basada en el AUC de metformina asociada con la dosis de 2000 mg. En el nivel de dosis de 600 mg/kg/día, asociado con niveles equivalentes a 8 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos (MRHD) de metformina en los seres humanos, se observó teratogenicidad de metformina. [85]

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

Empagliflozina

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 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. [20;86]

Carcinogenia

La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 72 y 182 veces la exposición clínica basada en el 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 mesentéricos relacionadas con el tratamiento con el nivel de dosis de 700 mg/kg/día, 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 comunes en las ratas, y es improbable que sean de relevancia para los seres humanos. 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. Empagliflozina indujo tumores renales en ratones macho en dosis de 1000 mg/kg/día, valor que corresponde aproximadamente a 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 es una vía metabólica que no refleja aquella de los seres humanos. Los tumores renales observados en los ratones macho no se consideran relevantes para los seres humanos. [87-89].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

Genotoxicidad

La empagliflozina no es genotóxica. [90-94]

Toxicidad para la reproducción

Los estudios preclínicos demuestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. La 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 es aproximadamente 48 y 122 veces, o bien 128 y 325 veces, más alto que la exposición clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente, sobre la base de la exposición del AUC. Las dosis de empagliflozina que causaron toxicidad materna en las ratas también causaron malformaciones consistentes en huesos de extremidades curvados con exposiciones aproximadamente 155 y 393 veces más altas que la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis que causaron toxicidad materna en los conejos también ocasionaron un incremento en las pérdidas embrio fetales en niveles de dosis aproximadamente 139 y 353 veces más altos que la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. [10-11].

En estudios de toxicidad pre- y posnatal realizados en ratas, se observó menor aumento de peso en las crías con exposiciones maternas equivalentes a aproximadamente 4 y 11 veces la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. [8]

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas, cuando la empagliflozina se administró desde el día 21 postnatal hasta el día 90 postnatal, se observó dilatación tubular y de la pelvis renal mínima a moderada, no adversa, en ratas jóvenes, solo en dosis de 100 mg/kg/día, lo cual se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos resultados no se observaron al cabo de un período de recuperación de 13 semanas sin uso de fármacos [12, 13].

Metformina

Los datos no clínicos no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En un estudio de metformina sola de 2 semanas de duración y en estudios de empagliflozina/metformina de toxicidad de 2 y 13 semanas de duración en ratas, se observó toxicidad relacionada con la metformina en el corazón, el hígado, los riñones, las glándulas salivales, los ovarios, el aparato gastrointestinal y las glándulas suprarrenales con posologías asociadas con una exposición sistémica de 5 veces la MRHD o más. [95-98]

La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día asociada con una exposición sistémica de 4 veces la MRHD (2000 mg de metformina). Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la MRHD), se observó ~~teratogenicidad de la metformina~~

Ref.: MT1281534/20

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)

JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)

JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909//15)

JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)

JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)

JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

en las ratas lo cual se evidenció mayormente como un incremento de la cantidad de malformaciones esqueléticas. [99]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

REFERENCIAS

1. Scudamore, O., *Clinical Overview Statement*.(c03810232-01)
2. Brown, C. and S. Huettner, *Clinical Overview Statement - Update of the Synjardy CCDS according to the outcome of the EU Article 31 procedure concerning metformin-containing products*.(c15133569)
3. Kohler, S., *Clinical Overview Statement*.(c03682777)
4. *clinical-overview-statement-empagliflozin-fourniers gangrene*.(c25811312)
5. *Glucophage 500 mg and 850 mg film coated tablets (Merck Serono) (summary of product characteristics updated 23-Jan-2015)*. 2015.(R15-1201)
6. Kinduryte, O., *Clinical Overview Statement - complicated UTI*.(c20183764)
7. Stachlewitz, R., *A STUDY OF THE EFFECTS OF BI 10773 XX ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN RATS*.(U09-3711-01)
8. Stachlewitz, R. and T. Edwards, *A Study of the Effects of BI 10773 XX on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats*.(U09-3620-01)
9. Stachlewitz, et al., *A Study of the Effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rabbits*.(U08-3564-01)
10. Stachlewitz, et al., *A Study of the effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rats*.(U08-3556-01)
11. VanTongeren, S., *Addendum to Nonclinical Overview*.(n00241979)
12. Primakova, et al., *BI 10773: A 10-Week Toxicity Study by Oral Gavage in the Juvenile Wistar Han Rat with a 13-Week Recovery*.(n00231757)
13. Wanta, J. and M. Berge, *Placental Transfer and Lactal Excretion of [14C]-BI 10773 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant or Lactating Rats*.(U09-3767-01)
14. 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)
15. 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)
16. 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)
17. *Clinical Overview Statement – interference of empagliflozin with 1,5-anhydroglucitol assay*.(c21845905)
18. Sane, R.S. and M.E. Taub, *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)
19. Tweedie, D. and D. Ely, *In Vitro Assessment of the Induction Potential of BI 10773 in Primary Cultures of Human Hepatocytes*.(U08-3712-01)
20. Seibert, E. and M. McCabe, *In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 2C9, 2D6 and 3A4 by BI 10773 XX*.(U09-3255-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

21. Mathur, A., E. Seibert, and M. McCabe, *In vitro* assessment of inhibition and inactivation of cytochrome P450s by BI 10773 XX and its metabolites: CD00006134, CD00006135 and CD00006136.(U10-3595-01)
22. Seibert, E. and M. McCabe, *In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6 and 2C19 by BI 10773*.(U11-3241-01)
23. Philip, E., L. Chen, and Y. Mao, *BI 10773 Metabolite Profiling and Tentative Metabolite Identification in Healthy Human Male Volunteers*.(U09-3362-01)
24. Li, Y. and A. Mathur, *Interactions of BI 10773 with UGTs (Uridine Diphosphoglucuronosyltransferases)*.(U12-3448-01)
25. Bogdanffy and M., *2-4-nonclinical-overview-statement-EU*.(n00235240)
26. Mathur, et al., *In vitro* evaluation of empagliflozin as an inhibitor of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes: Determination of IC50 and Ki values and assessment of drug interaction potential.(n00234868)
27. Taub, et al., *In vitro* Evaluation of the Interaction of BI 10773 with Human P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).(U08-3676-01)
28. Ishiguro, N., *In vitro* evaluation of the interaction of empagliflozin with human SLC transporters using the *Xenopus* oocyte system.(U12-1952-01)
29. Sane, R., M. Taub, and L. Podila, *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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

38. 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)
39. 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)
40. 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,..)*(U09-1852-01)
41. Brand, et al., *Relative bioavailability of 5 mg BI 10773 administered twice daily compared to 10 mg BI 10773 given once daily after multiple oral doses in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study)*.(U10-1650-01)
42. Koenen, R., D. Hobson, and S. Macha, *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)
43. 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)
44. Brown, C. and S. Huettner, *Clinical Overview Statement - Inclusion of information on the interaction of metformin with organic cation transporters*.
45. *Summary of Clinical Safety*. 2014. (c02100162)(c02100162)
46. Brown, et al., *Clinical Overview*.(c02100932)
47. Brown, et al., *Clinical Overview Statement - Update of the Company Core Data Sheet (0829-01) for Synjardy*.(c03460187)
48. Iliev, H., *Clinical overview statement, Allergic skin reactions*.(c17029580)
49. Iliev, H., *Clinical Overview Statement - Angioedema*.(c20269845)
50. Ritter, I., *Clinical Overview Statement*.(c11935237-01)
51. 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)
52. Marti, A., *Clinical Overview Statement*.(c03718021)
53. Ritter and 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)
54. 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)
55. *Clinical Overview Statement – Overdose*.(c23835154)
56. 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)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
 JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
 JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
 JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
 JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

57. Eickelmann, P., *BI 10773: In vitro inhibition of SGLT2 and selectivity vs SGLT1 and GLUT1 transporters.*(U06-1742)
58. DeFronzo, R.A., J.A. Davidson, and P.S. del, *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)
59. 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)
60. 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)
61. Woo-Chang, S., ., and et al., *BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks.*(U10-1502-01)
62. Thomas, L., *Effect of the SGLT2 inhibitor BI 10773 on glycaemic control after multiple oral dosing in diabetic ZDF rats.*(U07-1071)
63. 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)
64. 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)
65. 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)
66. Chrisitiansen, 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) .*.(c02155992)
67. Jelaska, A., D. Radovan, and S. Zhang, *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-naive patients with type 2 diabetes mellitus.*(c02661969)
68. Kaste, 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)
69. Andersen, 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)
70. Jelaska, et al., *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup 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 glycemic control..*(U13-2122-01)
71. Thamer, et al., *A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control.*(c02092828-02)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP N°F-21912/15)

72. Narko, K., M. Staudt, and A. Green, *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)
73. 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)
74. Giessmann, et al., *Bioequivalence of empagliflozin/metformin (500 mg) fixed dose combination tablets compared to single tablets administered together in healthy male and female volunteers under fed conditions (an open-label, randomised, single-dose, four-way crossover study).*(c01630240)
75. Giessmann, et al., *Bioequivalence of empagliflozin/metformin (850 mg) fixed dose combination tablets compared to single tablets administered together in healthy male and female volunteers under fed conditions (an open-label, randomised, single-dose, four-way crossover..*(U12-2526-01)
76. Rose, et al., *Bioequivalence of empagliflozin/metformin fixed dose combination tablets compared to single tablets administered together in healthy male and female volunteers under fed and fasted conditions (an open-label, randomised, single-dose, crossover study).*(U13-2366-01)
77. 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)
78. Riggs, M. and K. Baron, *Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Empagliflozin in Patients with Type II diabetes mellitus.*(U12-2525-01)
79. 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)
80. 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)
81. Port, A., S. Macha, and T. Knerr, *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)
82. 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)
83. McHugh, N. and R. Stachlewitz, *BI 10773 XX and Metformin: A 90-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats With a 1-Month Recovery Period.* 2014. (U11-3632-01)(U11-3632-01)
84. Cordts, R., et al., *BI 10773 AND METFORMIN: Study for effects on embryo-fetal development in rats (oral administration by gavage.* 2014. (U13-2227-01)(U13-2227-01)
85. 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)
86. Dalton, S.R., *104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Rats.*(U12-3580-01)
87. Thomford, P., *104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Mice.*(U12-3581-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

JARDIANCE DUO 12,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21907/15)
JARDIANCE DUO 5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21908/15)
JARDIANCE DUO 5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21909/15)
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21910/15)
JARDIANCE DUO 12,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21911/15)
JARDIANCE DUO 12,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (REG.ISP NºF-21912/15)

88. Ku, W., *Mode-of-Action and Relevance for Empagliflozin-Related Renal Tumors in the Mouse Carcinogenicity Study*.(U13-3693-02)
89. 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)
90. Stachlewitz, R. and K. Blanchard, *A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (Study No. 06R141)*.(U07-3233)
91. Stachlewitz, R., K. Blanchard, and D. Studwell, *BI 10773 XX: Mutagenicity Testing with L5178Y tk+/- Mouse Lymphoma Cells. Forward Mutation Assay (BI Study Number 06R088)*.(U07-3245)
92. Stachlewitz, R. and K. Blanchard, *A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage*.(U07-3543)
93. Cifone, M.A. and R. Stachlewitz, *L5178Y TK Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with Three Treatment Conditions*.(U08-3198-01)
94. Spriestersbach, R., et al., *BI 1356 BS (linagliptin) and Metformin: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. October 2010*.(U10-1492-01)
95. Spriestersbach, et al., *Metformin: 2-week oral (gavage) toxicity study in rats*.(U09-2246-01)
96. McHugh, et al., *BI 10773 XX and Metformin: A 90-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats With a 1-Month Recovery Period*.(U11-3632-01)
97. Moffit, et al., *BI 10773 XX and Metformin: 2-week oral (gavage) combination toxicity and toxicokinetics study in the Wistar Han IGS rat*.(U12-3045-01)
98. Cordts, R., et al., *Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010*.(U10-2386-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL