

JARDIANCE EMPAGLIFLOZINA

Composición

Los comprimidos recubiertos de JARDIANCE contienen:

Empagliflozina: 10 ó 25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hiprolosa, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, talco, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, c.s.

Indicaciones

Control glicémico:

JARDIANCE® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico en adultos en [1-9]:

- Monoterapia: Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionen un control glicémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inapropiado debido a una intolerancia.
- Tratamiento adicional en combinación: En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionen un control glicémico adecuado.

Prevención de eventos cardiovasculares:

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

- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca [10]

Posología y administración

Monoterapia y tratamiento adicional en combinación

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE es de 10 mg una vez al día. **En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glicémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.** JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos. [11]

Pacientes con insuficiencia renal

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con eGFR <30 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales).

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥30 ml/min/1,73 m². [3; 10; 12; 13]

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. [14].

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

Terapia combinada

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

Dosis omitidas

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

Población pediátrica

La seguridad y efectividad de JARDIANCE en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no ha sido establecida.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

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

Advertencias y precauciones especiales

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

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250mg/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.

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

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman JARDIANCE son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (por ej. diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. JARDIANCE® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase Posología y Administración). En los pacientes tratados con JARDIANCE®, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la suspensión temporal de JARDIANCE® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (por ej. un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía). [15;16]

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. 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 que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica). [17]

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El uso de JARDIANCE no está recomendado en pacientes con TFGe <30 mL/min/1,73 m².

Lesión hepática

Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática.

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores 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, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

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

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg (ver “Reacciones adversas”). Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina [18]. Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Pacientes de edad avanzada

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

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con empagliflozina en esta población.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de JARDIANCE en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. [19-22]

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE. [23]

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad. [22]

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglicemia mientras conducen o utilizan máquinas, sobre todo cuando JARDIANCE se use en combinación con una sulfonilurea y/o insulina.

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

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [24]

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 necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglicemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina. (véanse las secciones “Posología y administración” y “Reacciones adversas”). [1,5]

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

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico. [25]

Interacciones farmacocinéticas**Evaluación *in vitro* de las interacciones farmacológicas**

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450 [26-30]. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [31,32]. La empagliflozina no inhibe a la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7 [31]. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remoto [26-28,30]. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas [33]. Sobre la base de los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no así, de OAT1 y OCT2 [34]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada [35].

Evaluación *in vivo* de las interacciones farmacológicas

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

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en los voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (ABC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [24,36-46]

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. [24,38,40-49]

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10.004 fueron tratados con empagliflozina, ya sea sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. [50]. Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME[®] realizado en 7.020 pacientes en alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3% de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5% eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2.345), Jardiance 25 mg/día (n = 2.342) o placebo (n = 2.333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. [50]

En los estudios, detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (adverse events, AE) que condujeron a la discontinuación del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg [50].

Los estudios de diseño doble ciego con control de placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3.534 pacientes, de los cuales 1.183 recibieron placebo, 1.185 fueron tratados con JARDIANCE 10 mg y 1.166 fueron tratados con JARDIANCE 25 mg. [50].

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglicemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de las reacciones adversas seleccionadas) [50].

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego comparativos con placebo de entre 18 y 24 semanas de duración, y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (*system organ class*, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales Infección de las vías urinarias^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [18] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) [17]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglicemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)^a, cetoacidosis^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria)^b [51] Angioedema^b [52]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción^a Disuria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Sed
Investigaciones	Disminución de tasa de filtración glomerular^a Aumento de la creatinina en sangre^a Incremento del Hematocrito^c [53] Incremento de lípidos en suero^c [53]
^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional ^b derivados de la experiencia posterior a la comercialización ^c Ver sección de ensayos clínicos para información adicional	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Hipoglicemia

La frecuencia de la hipoglicemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE y para placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de metformina [5], y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7] **y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina** [54]. La frecuencia de pacientes con hipoglicemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea [5], y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (véase la sección “Posología y administración”; ver Tabla a continuación).

Hipoglicemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglicemia grave fue baja (<1%) y similar para JARDIANCE y para el placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de un régimen de metformina [5] y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7] y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [54]. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglicemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea [1].

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

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Graves (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Graves (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Graves (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	N = 110
Confirmados en total (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Graves (%)	0%	0%	0,9%
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9%	28%	27,6%
Graves (%)	1,5%	1,4%	1,3%

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

Grave: requirió asistencia

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

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

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

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

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE 25 mg y placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE 10 mg (8,8%). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y severa para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino. [50]

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE 10 mg (4,0%) y JARDIANCE 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino, diferencia ésta de frecuencia que 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. [50]

Aumento de la micción

Tal como era de esperar por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE 10 mg (3,5%) y JARDIANCE 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE (<1%). [50]

Depleción del volumen

La frecuencia general de depleción del 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 similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE 10 mg 0,6%, JARDIANCE 25 mg 0,4% y placebo 0,3%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n=13.402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE 25 mg (4,3%). [50]

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

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

En los estudios doble ciego, controlados con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) **y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular** (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). **Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco** (ver sección Estudios Clínicos figura 6 para el cuadro de TFGe en el estudio de EMPA-REG outcome®). [55]

SOBREDOSIS

Síntomas

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. [56, 57]

Tratamiento

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) código ATC: A10BK03.

Modo de acción

La empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2, con un valor de IC₅₀ de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC₅₀ de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en los intestinos. También se demostró una elevada selectividad para otros transportadores de la glucosa (*glucose transporters*, GLUT) responsables de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos. [58,59]

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 [59]. Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular hacia el torrente sanguíneo [60]. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hiperglicemia, la cantidad de glucosa que se filtra y se reabsorbe es mayor.

La empagliflozina mejora el control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la reducción de la reabsorción de la 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 tasa de filtración glomerular (TFGe) [60,61]. 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 mantuvo constante durante el intervalo entre dosis de 24 horas. El aumento de la excreción de la glucosa urinaria se mantenía al final del período

de tratamiento de 4 semanas, con un valor promedio de aproximadamente 78 g/día con dosis de empagliflozina de 25 mg administradas en una toma diaria. Este incremento de la excreción de glucosa urinaria condujo a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con DMT2. [62]

La empagliflozina (10 mg y 25 mg) mejora los niveles plasmáticos de glucosa tanto pre- como posprandiales. [63,64]

El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía metabólica de la insulina, y esto contribuye a que el riesgo de hipoglicemia con este fármaco sea bajo [65,66]. Se observó una mejoría 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. [65,66]

La glucosuria que se observa con la empagliflozina está acompañada de una ligera diuresis que podría contribuir a una reducción moderada y sostenida de la presión arterial. [67]

Ensayos clínicos

Un total de 17.331 pacientes con diabetes tipo 2 fueron evaluados en 15 estudios clínicos de diseño doble ciego, con control activo y de placebo, de los cuales 4.603 recibieron empagliflozina 10 mg y 5.567 recibieron empagliflozina 25 mg. Seis estudios tuvieron una duración del tratamiento de 24 semanas; en las extensiones de dichos estudios, y en otros estudios, los pacientes fueron expuestos a JARDIANCE por un lapso de hasta 102 semanas.

El tratamiento con empagliflozina (10 mg y 25 mg) como monoterapia y en combinación con metformina, pioglitazona, sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina condujo a mejorías clínicamente relevantes en los valores de HbA_{1c}, glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*, FPG), peso corporal y presión sistólica y diastólica (PAS y PAD, respectivamente). La administración de empagliflozina 25 mg condujo a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el valor objetivo de HbA_{1c} de menos del 7% y a un menor número de pacientes que requirieron rescate glicémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Hubo una mejoría clínicamente significativa en los valores de HbA_{1c} en todos los subgrupos de sexo, raza, región geográfica, tiempo desde el diagnóstico de DMT2, índice de masa corporal, resistencia a la insulina en base al HOMA-IR y función de las células beta en base al HOMA- β . La presencia de valores de HbA_{1c} más elevados en el nivel basal estuvo asociada con un mayor grado de reducción de los valores de HbA_{1c}. Se observó una reducción clínicamente significativa de los niveles de HbA_{1c} en los pacientes con TFG_e > 30 mL/min/1,73 m² (véase “Posología y administración”, “Pacientes con insuficiencia renal”). En los pacientes de 75 años de edad o más, se observó una menor eficacia de JARDIANCE.

Empagliflozina como monoterapia [6,68,69]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina (10 mg y 25 mg) como monoterapia se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración, en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento con JARDIANCE condujo a reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA_{1c}, peso corporal y presión arterial sistólica (*systolic blood pressure*, SBP) en comparación con el placebo (Tabla 3) y a una reducción clínicamente significativa en los valores de glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*, FPG). Se observó un descenso numérico en la presión arterial diastólica (*diastolic blood pressure*, DPB), pero no alcanzó una significancia estadística (-1,0 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,5 mmHg para el placebo y +0,7 mmHg para sitagliptina).

En un análisis preespecificado de pacientes (N= 201) con un valor basal de HbA_{1c} $\geq 8,5\%$ a $\leq 10\%$, la empagliflozina condujo a una reducción en los valores de HbA_{1c} respecto del nivel basal de -1,44% para empagliflozina 10 mg, de -1,43% para empagliflozina 25 mg, de +0,01% para el placebo y de -1,04% para la sitagliptina.

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA_{1c} (cambio respecto del nivel basal de -0,65% para empagliflozina 10 mg, de -0,76% para empagliflozina 25 mg, de +0,13% para placebo y de -0,53% para sitagliptina), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,24 kg para empagliflozina 10 mg, de -2,45 kg para empagliflozina 25 mg, de -0,43 kg para placebo y de +0,10 kg para sitagliptina) y presión arterial (SBP: cambio respecto del nivel basal de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -4,2 mmHg para empagliflozina 25 mg, de -0,7 mmHg para placebo y de -0,3 mmHg para sitagliptina, DBP: cambio respecto del nivel basal de -1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -1,6 mmHg para empagliflozina 25 mg, de -0,6 mmHg para placebo y de -0,1 mmHg para sitagliptina) se mantuvieron hasta la Semana 76.

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

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

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

¹ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF)

² Media ajustada por valor basal y estratificación

³ Última observación (previa al rescate glicémico o al rescate antihipertensivo) trasladada a futuro (LOCF)

⁴ Intervalo de confianza (IC) del 95%.

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

* <0,0001

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina [5,68,69]

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 metformina. El tratamiento con JARDIANCE condujo a mejorías estadísticamente significativas en la HbA_{1c} y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de FPG y presión arterial en comparación con el placebo (Tabla 4).

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA_{1c} (cambio respecto del nivel basal de -0,62% para empagliflozina 10 mg, de -0,74% para empagliflozina 25 mg y de -0,01% para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,39 kg para empagliflozina 10 mg, de -2,65 kg para empagliflozina 25 mg y de -0,46 kg para placebo) y presión arterial (SBP: cambio respecto del nivel basal de -5,2 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -4,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y de 0,8 mmHg para placebo, DBP: cambio respecto del nivel basal de -2,5 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg y de -0,5 mmHg para placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

Tabla 4 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF)³ de JARDIANCE como tratamiento complementario de un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

JARDIANCE como tratamiento complementario de un régimen de metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	7,90	7,94	7,86
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
FPG (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)

¹Media ajustada para valor basal y estratificación.

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

³Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF)

* Valor p <0,0001

Tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo [70]

Se realizó un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes sin tratamiento previo. El tratamiento combinado de empagliflozina y metformina (5 mg y 500 mg; 5 mg y 1000 mg; 12,5 mg y 500 mg, y 12,5 mg y 1000 mg dos veces al día) produjo mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} y condujo a reducciones significativamente mayores en la FPG y el 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 empagliflozina/linagliptina logró un valor objetivo de HbA_{1c} de $<7\%$ en comparación con los componentes individuales (Tablas 5 y 6).

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

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

^aAdministradas en dos dosis iguales por día.

^bPoblación de análisis total (casos observados) utilizando el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó tratamiento, función renal, región, visita, visita por tratamiento, y nivel basal de HbA1c; la FPG incluyó además el nivel basal de FPG; el peso incluyó además el peso basal.

¹Media ajustada para valor basal.

²Los análisis se realizaron para el conjunto de análisis total utilizando el enfoque de casos observados (CO).

* Valor p≤0,0062 para HbA1c;

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

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

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

^aAdministradas en dos dosis iguales por día.

^bPoblación de análisis total (casos observados) utilizando el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó tratamiento, función renal, región, visita, visita por tratamiento, y nivel basal de HbA1c; la FPG incluyó además el nivel basal de FPG; el peso incluyó además el peso basal.

¹Media ajustada para valor basal.

² Los análisis se realizaron para el conjunto de análisis total utilizando el enfoque de casos observados (CO).

* Valor p≤0,0056 para HbA1c;

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

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea [5,68,69]

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

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

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

JARDIANCE como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
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 HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
FPG (mg/dl) [mmol/L]²			
Nivel basal (media)	151,7 [8,42]	151,0 [8,38]	156,5 [8,68]
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,5 [0,31]	-23,3 [-1,29]	-23,3 [-1,29]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4) [-1,60 (-1,90, -1,30)]	-28,8 (-34,3, -23,3) [-1,60 (-1,90, -1,29)]
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%²	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,8	128,7	129,3
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Media ajustada por valor basal y estratificación.

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

³ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF)

* Valor p <0,0001

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de pioglitazona (+/- metformina) [7,62,63]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con un régimen de una combinación de metformina y pioglitazona o de pioglitazona sola. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis media ≥ 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 controlada con placebo de este estudio, las reducciones en los valores de HbA_{1c} (cambio respecto del nivel basal de -0,61% para empagliflozina 10 mg, de -0,70% para empagliflozina 25 mg y de -0,01% para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, de -1,21 kg para empagliflozina 25 mg y de +0,50 kg para placebo) y presión arterial (SBP: cambio respecto del nivel basal de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -3,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y de +0,3 mmHg para placebo, DBP: cambio respecto del nivel basal de -1,3 mmHg para empagliflozina 10 mg, de -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg y de +0,2 mmHg para placebo) se mantuvieron hasta la Semana 76.

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

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

¹Media ajustada por el valor basal y la estratificación.

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

³ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF).

* Valor p <0,0001.

Empagliflozina y linagliptina en pacientes sin tratamiento previo [71]

Luego de 24 semanas de tratamiento, un régimen de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg en pacientes sin tratamiento previo brindó una mejoría estadísticamente significativa en términos de A1C en comparación con linagliptina 5 mg, pero no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la Dosis Fija Combinada (FDC, *Fix Dose Combination*) de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y empagliflozina 25 mg (Tabla 7). En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindaron mejorías estadísticamente relevantes en lo que respecta al peso corporal.

Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina/linagliptina, se observó una reducción de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, -2,9/-1,1 mmHg (no especifica. versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y -3,6/-0,7 mmHg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS, no especifica. para PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. El uso de terapia de rescate se produjo en 2 (1,5%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y en 1 (0,7%) paciente tratado con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg en comparación con 11 (8,3%) pacientes tratados con linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado con empagliflozina 25 mg y 4 (3,0%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. Se observaron reducciones clínicamente significativas en los valores de HbA1c (Tabla 9) y de presión arterial sistólica en la semana 52, -2,0 mmHg (no especifica. versus linagliptina 5 mg) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y -1,7 mmHg (no especifica. versus linagliptina 5 mg) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

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

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA1c [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Media ajustada(SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Valor p	0,1785	no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	no evaluado	--	--	--
HbA1c [%] - 52 semanas⁴					
Media basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 52 ¹	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada (SE)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada (SE)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dl] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,2}	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparación vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada ² (SE)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--
IC del 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
IC del 95,0%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: peso corporal [kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media basal (SE)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ^{1,3}	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹					
Media ajustada ² (SE)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
IC del 95,0%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: pacientes con HbA1c <7,0% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Con HbA1c <7,0% en la Semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Cociente de probabilidades (OR)	1,893	2,961	--	--	--
IC del 95,0%	1,095, 3,274	1,697, 5,169	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--
Comparación ⁵ vs. lina 5 mg					
Cociente de probabilidades	3,065	4,303	--	--	--
IC del 95,0%	1,768, 5,314	2,462, 7,522	--	--	--
Valor p	no evaluado	no evaluado	--	--	--

¹ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF).

² Media ajustada por valor basal y estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA1c, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones frente a empagliflozina fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (empa 25 / lina 5 vs. empa 25: media ajustada 0,19 (CI del 95% -0,65, 1,03) kg; empa 10 / lina 5 vs. empa 10: -0,07 (-0,91, 0,77) kg).

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

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA1, valor basal de TFGc (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,9% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, no específica. versus empagliflozina 25 mg) y del -2,0% a las 52 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 25 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg fue -1,9% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 10 mg) y -2,0% a las 52 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, $p < 0,05$ versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina [71]

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con cualquiera de las dos dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA_{1c} y glucosa plasmática en ayunas (FPG) en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con

empagliflozina 10 ó 25 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de la FDC de empagliflozina/linagliptina brindaron mejorías estadísticamente significativas en términos de peso corporal.

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

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 específica. para PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. Se observaron reducciones clínicamente significativas en los valores de HbA_{1c} (Tabla 08) y en la presión arterial sistólica y diastólica en la semana 52, de -3,8/-1,6 mmHg ($p<0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y de -3,1/-1,6 mmHg ($p<0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS, no específica. para PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

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

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

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA_{1c} [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ²	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparación vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg					
Media ajustada (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA_{1c} [%] - 52 semanas⁴					
Media basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 52	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada (SE)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg					
Media ajustada (SE)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC del 95,0%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	--	--	--

	Empa 25 / lina 5	Empa 10 / lina 5	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Lina 5 mg
Criterio de valoración secundario clave: FPG [mg/dl] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	133	134	139	136	127
Media basal (SE)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ²	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparación vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Media ajustada (SE)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	--	--	--
IC del 95,0%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	--	--	--
Valor p	<0,0001	0,0015	--	--	--
Comparación vs. empagliflozina 5 mg					
Media ajustada (SE)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	--	--	--
IC del 95,0%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: peso corporal [kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (SE)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Media ajustada (SE) del cambio respecto del nivel basal en la Semana 24 ³	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	-2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparación vs. linagliptina 5 mg					
Media ajustada (SE)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	--	--	--
IC del 95,0%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Criterio de valoración secundario clave: pacientes con HbA_{1c} <7,0% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Con HbA _{1c} <7,0% en la Semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Cociente de probabilidades	4,191	4,500	--	--	--
IC del 95,0%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Valor p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparación ⁵ vs. lina 5 mg					
Cociente de probabilidades	3,495	2,795	--	--	--
IC del 95,0%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Valor p	<0,0001	0,0005	--	--	--

¹ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro LOCF).

² Media ajustada por valor basal y estratificación.

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

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

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

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel 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 -1,8% a las 24 semanas (p<0,0001 versus linagliptina 5 mg, p<0,001 versus empagliflozina 25 mg) y del -1,8% a las 52 semanas (p<0,0001 versus linagliptina 5 mg, p<0,05 versus empagliflozina 25 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg fue -1,6% a las 24 semanas (p<0,01 versus linagliptina 5 mg, no específica. versus empagliflozina 10 mg) y -1,5% a las 52 semanas (p<0,01 versus linagliptina 5 mg, no específica. versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina vs. placebo en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina [54]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,3% a las 24 semanas ($p<0,0001$ versus placebo [tratamiento de base de linagliptina 5 mg]) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg del -1,3% a las 24 semanas ($p<0,0001$ versus placebo [tratamiento de base de linagliptina 5 mg]).

Datos de 2 años de empagliflozina como tratamiento complementario de la metformina en comparación con la glimepirida [72]

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg frente a la glimepirida (4 mg) en pacientes con un control glicémico inadecuado con monoterapia de metformina, el tratamiento con un régimen diario de empagliflozina condujo a una reducción no inferior en los valores de HbA_{1c}, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de FPG, en comparación con la glimepirida (Tabla 12). 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 DBP de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, $p<0,0001$).

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

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

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina en comparación con la glimepirida	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida (hasta 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
Nivel basal (media)	7,92	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,66	-0,55
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N		
FPG (mg/dl) [mmol/l]²		
Nivel basal (media)	150,00	149,82
Cambio respecto del nivel basal ¹	-15,36	-2,98
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Nivel basal (media)	82,52	83,03
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,12	1,34
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC del 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de >5%²	27,5	3,8
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 para valor basal y estratificación.

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

³ Última observación (previa al rescate glicémico o al rescate antihipertensivo) trasladada a futuro (LOCF).

⁴ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF).

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

** Valor p <0,0001.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de MDI de insulina y metformina [73]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de dosis diarias múltiples de insulina (*multiple daily insulin*, MDI) con o sin administración de una terapia concomitante de metformina (el 71,0% de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas y las últimas 12 semanas, la dosis

de insulina debía mantenerse estable, pero se ajustó para lograr niveles de glucosa preprandial <100 mg/dL [5,5 mmol/L] y niveles de glucosa posprandial <140 mg/dL [7,8 mmol/L] entre las Semanas 19 y 40.

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

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

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

Empagliflozina como complemento del tratamiento con insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	188	186	189
HbA_{1c} (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA_{1c} (%) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacientes (%) que lograron valores de HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥7% en la semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
N	188	186	189
FPG (mg/dl) [mmol/l] en la semana 52⁶			
Nivel basal (media)	151,6 [8,41]	159,1 [8,83]	150,3 [8,34]
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,3 [-0,02]	-19,7 [-1,09]	-23,7 [-1,31]
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 95%)		-19,3 (-27,9, -10,8) [-1,07 (-1,55, -0,6)]	-23,4 (-31,8, -14,9) [-1,30 (-1,77, -0,83)]
N	115	118	117
Dosis de insulina (UI/día) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	89,94	88,57	90,38

Cambio respecto del nivel basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Peso corporal (kg) en la Semana 52³			
Nivel basal (media)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC del 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
N	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Nivel basal (media)	132,6	134,2	132,9
Cambio respecto del nivel basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferencia respecto del placebo ^{1,4} (IC del 95%)		-1,4 (-3,6, 0,9)	-1,4 (-3,7, 0,8)

¹ Media ajustada para valor basal y estratificación.

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

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

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

⁵ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF).

⁶ Semana 52: FAS

* Valor p <0,0001.

** Valor p <0,005.

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

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

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

En la Semana 78, la empagliflozina brindó una reducción en los valores de FPG 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 (SBP: -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,1 mmHg para placebo, DBP: -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,3 mmHg para placebo).

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

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

¹ Media ajustada por valor basal y estratificación.

* Valor p <0,0001.

** Valor p <0,025.

Empagliflozina como complemento del tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

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

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

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

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

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

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

¹ Media ajustada por el valor basal.

² No evaluado para la determinación de la significancia estadística debido al procedimiento analítico confirmatorio secuencial aplicado.

* p<0,0001.

Glucosa posprandial de 2 horas

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

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

En un análisis preespecificado de datos combinados de tres estudios de fase 3, el tratamiento con un régimen de diseño abierto de empagliflozina 25 mg en pacientes con hiperglicemia severa (N=184, valor basal de HbA_{1c} de 11,15%) condujo a una reducción clínicamente significativa en los valores de HbA_{1c} respecto del nivel basal (-3,27%) en la semana 24 [74].

Peso corporal

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

Circunferencia de cintura

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

Presión arterial [2]

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

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

Tabla 16 Resultados de un estudio controlado con placebo de 12 semanas (LOCF)³ de JARDIANCE en pacientes con diabetes tipo 2 con presión arterial no controlada (Conjunto de Análisis Total)

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) en la Semana 12			
Nivel basal (media)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
SBP de 24 horas en la Semana 12			
Nivel basal (media)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
DBP de 24 horas en la Semana 12			
Nivel basal (media)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Análisis de los pacientes que completaron.

¹ Media ajustada por el valor basal.

³ Última observación (previa al rescate glicémico) trasladada a futuro (LOCF).

* Valor p <0,0001.

** Valor p <0,0008.

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

Parámetros de Laboratorio

Incremento del hematocrito

En un análisis de seguridad (pool de todos los pacientes con diabetes, n=13,402), los cambios promedio desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el -0,1% para el placebo. En el estudio EMPAREG OUTCOME®, los valores de hematocrito volvieron hacia los valores basales después de un período de seguimiento de 30 días después de suspender el tratamiento. [48]

Aumento de lípidos en suero

En un análisis de seguridad (pool de todos los pacientes con diabetes, n=13,402), los aumentos promedio respecto al inicio para empagliflozina 10 mg y 25 mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 4,9% y 5,7% versus 3,5%; HDL-colesterol 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; LDL-colesterol en un 9,5% y un 10,0% frente a 7,5% y triglicéridos 9,2% y 9,9% frente a 10,5%. [48]

Resultados de seguridad cardiovascular [10]

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

Se trató a un total de 7.020 pacientes con JARDIANCE® (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) y permanecieron en seguimiento por una mediana de 3,1 años. La población incluía un 72,4% de personas de raza blanca, 21,6% asiática y 5,1% negra. La edad promedio era 63 años y el 71,5% de los pacientes eran de sexo masculino. En la condición inicial, aproximadamente el 81% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, el 65% con betabloqueadores, el 43% con diuréticos, el 89% con anticoagulantes y el 81% con hipolipemiantes. Aproximadamente el 74% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con metformina en la condición inicial, el 48% con insulina y el 43% con sulfonilurea.

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura 1 Tiempo transcurrido hasta la aparición de muerte CV

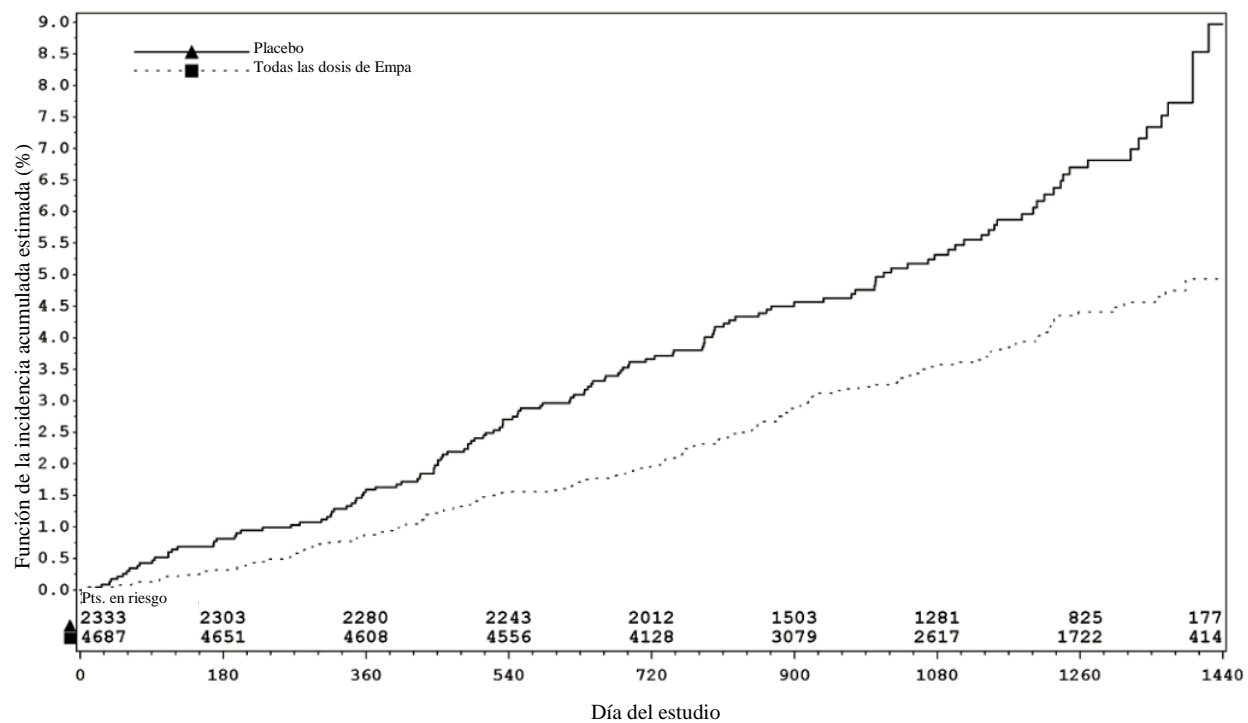
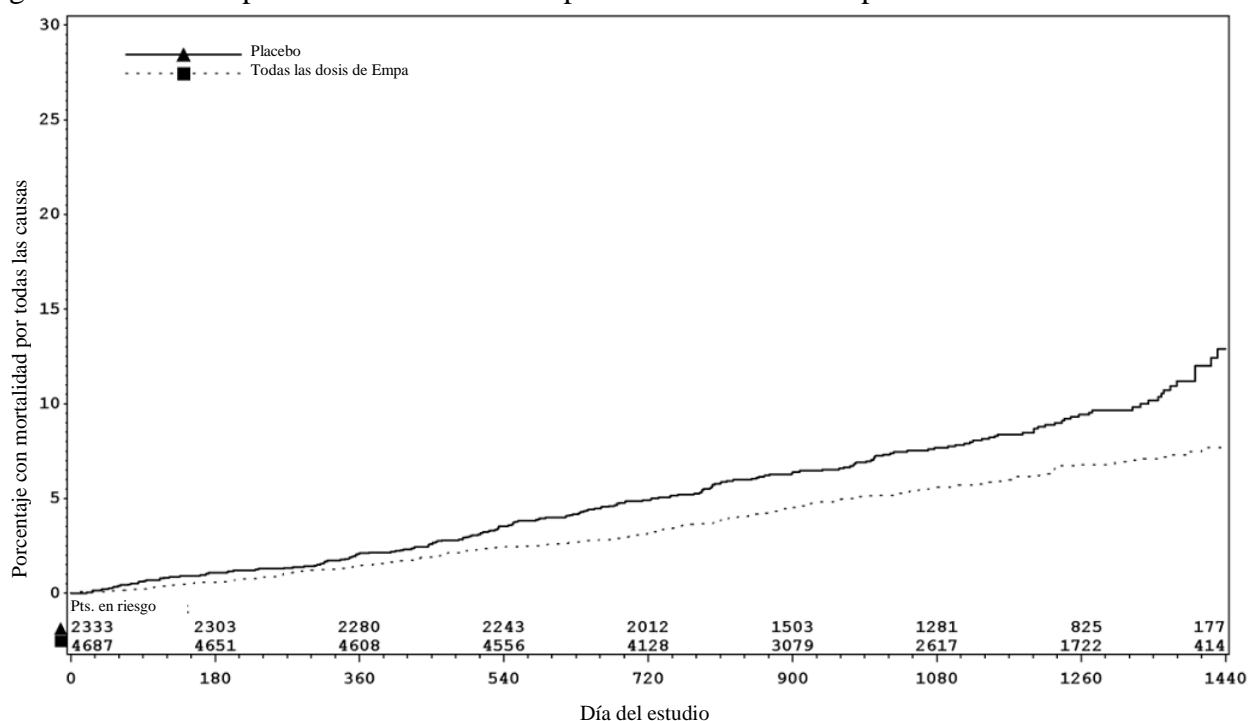


Figura 2 Tiempo transcurrido hasta la aparición de mortalidad por todas las causas *



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

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

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

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

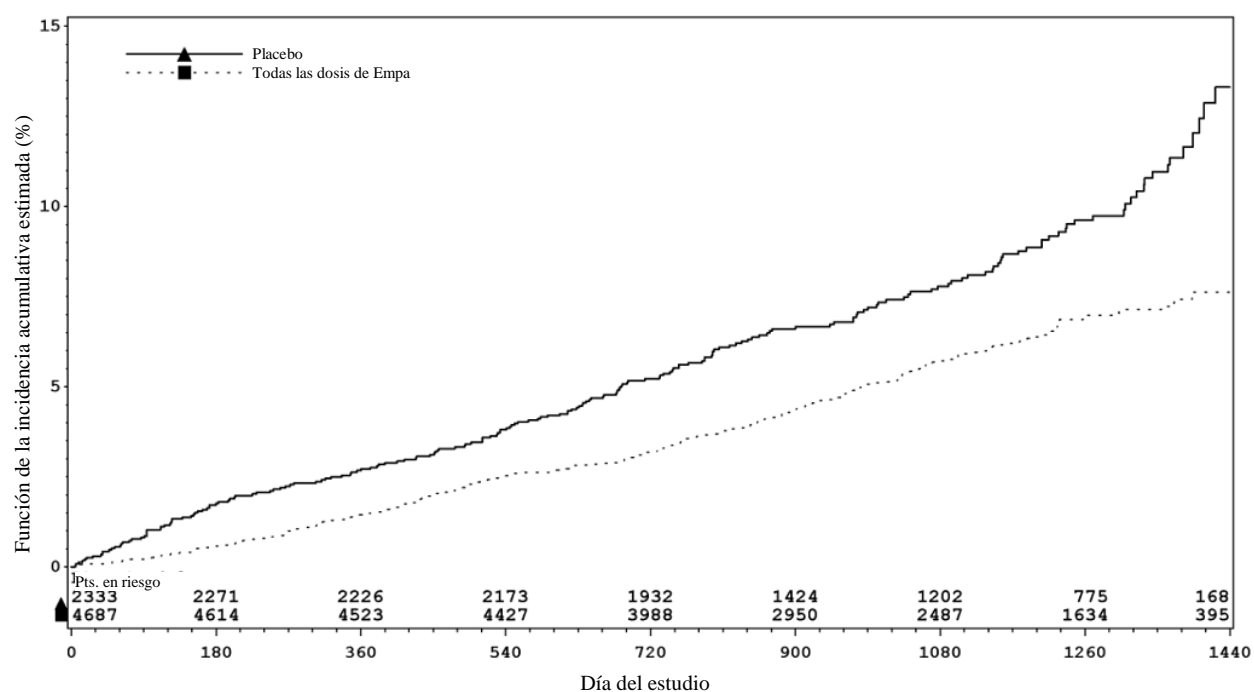
	Placebo	Empagliflozina** (10 y 25 mg, combinados)
N	2.333	4.687
Insuficiencia cardíaca que requiere internación o muerte CV (excluido el ACV fatal) N (%)***	198 (8,5)	265 (5,7)
HR (IC del 95%)		0,66 (0,55, 0,79)
valor p		<0,0001
Insuficiencia cardíaca que requiere internación N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)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

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

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

*** Tiempo transcurrido hasta el primer evento.

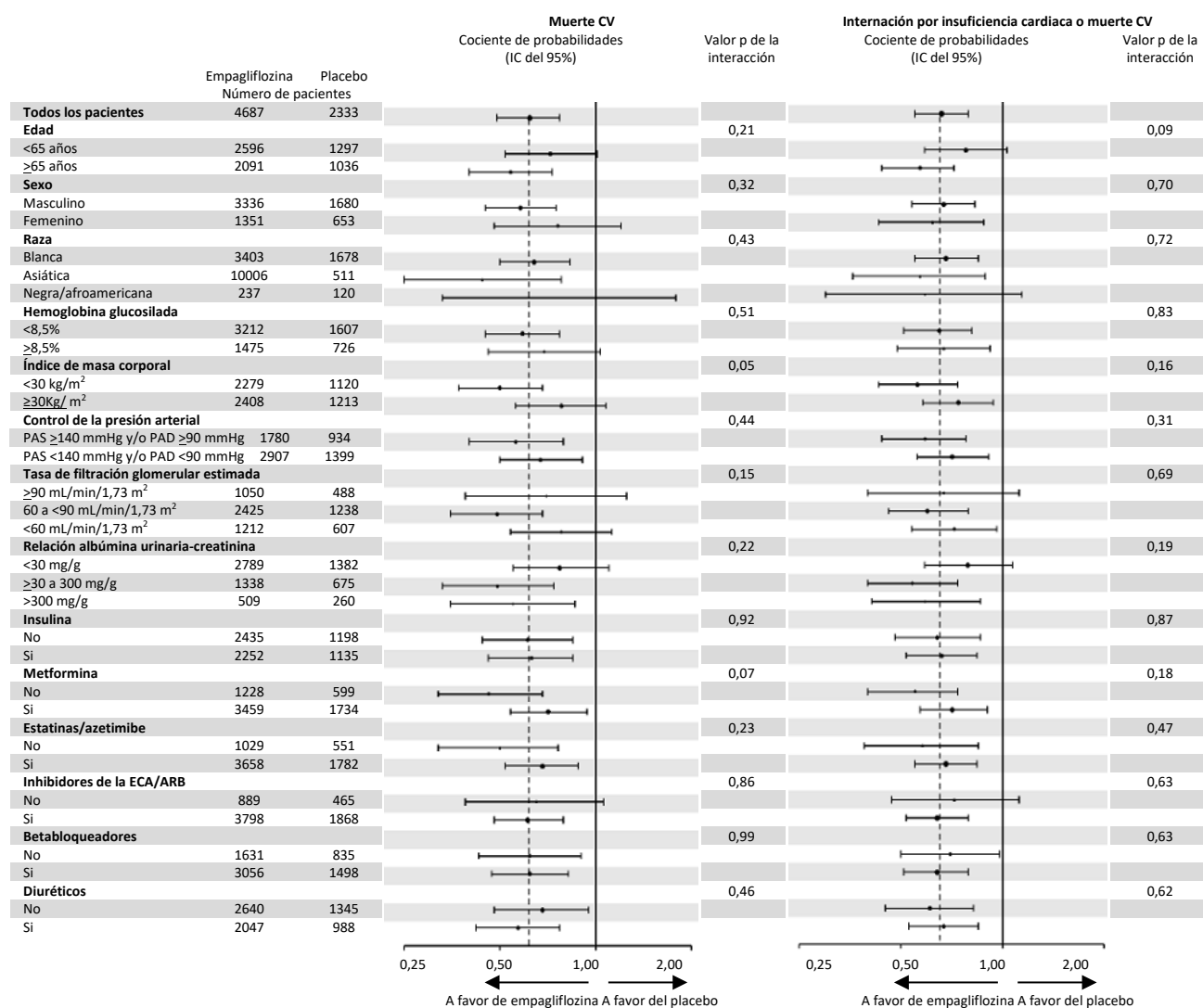
Figura 3 Tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV*



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

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

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



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

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

Enfermedad renal diabética

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

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

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

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

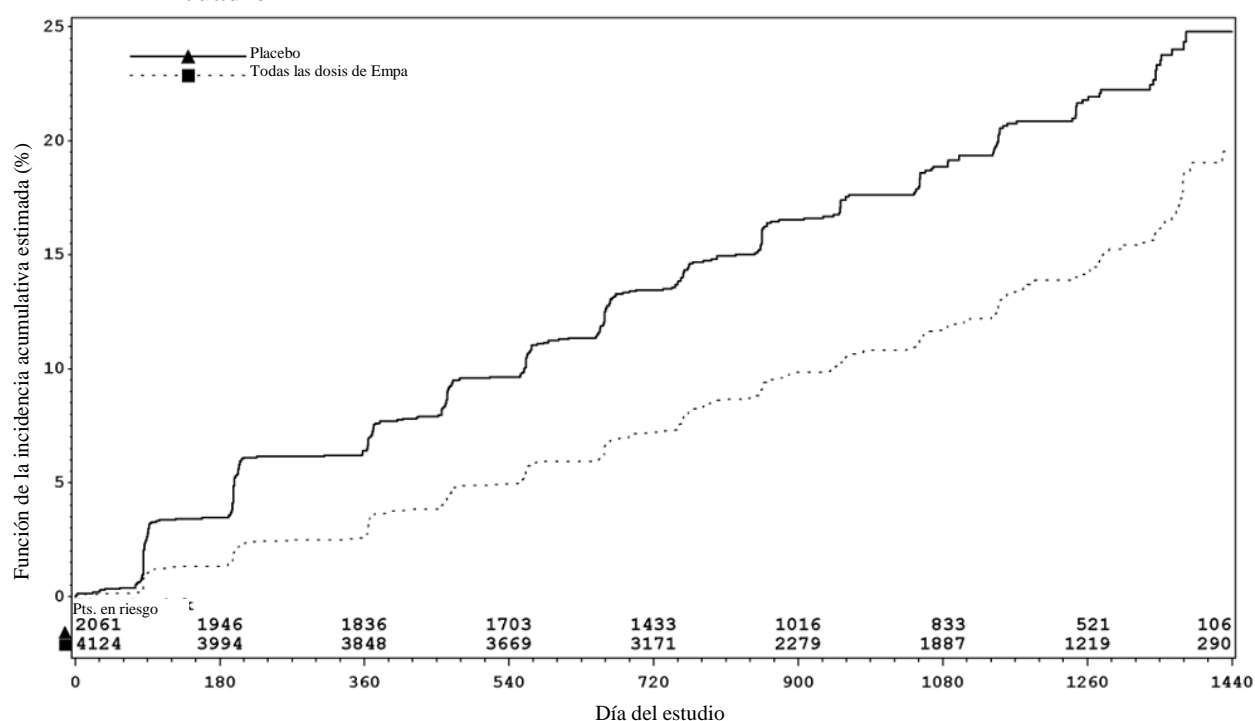
* Pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio.

** Acompañado por un valor de TFG ≤ 45 ml/min/1,73m²

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

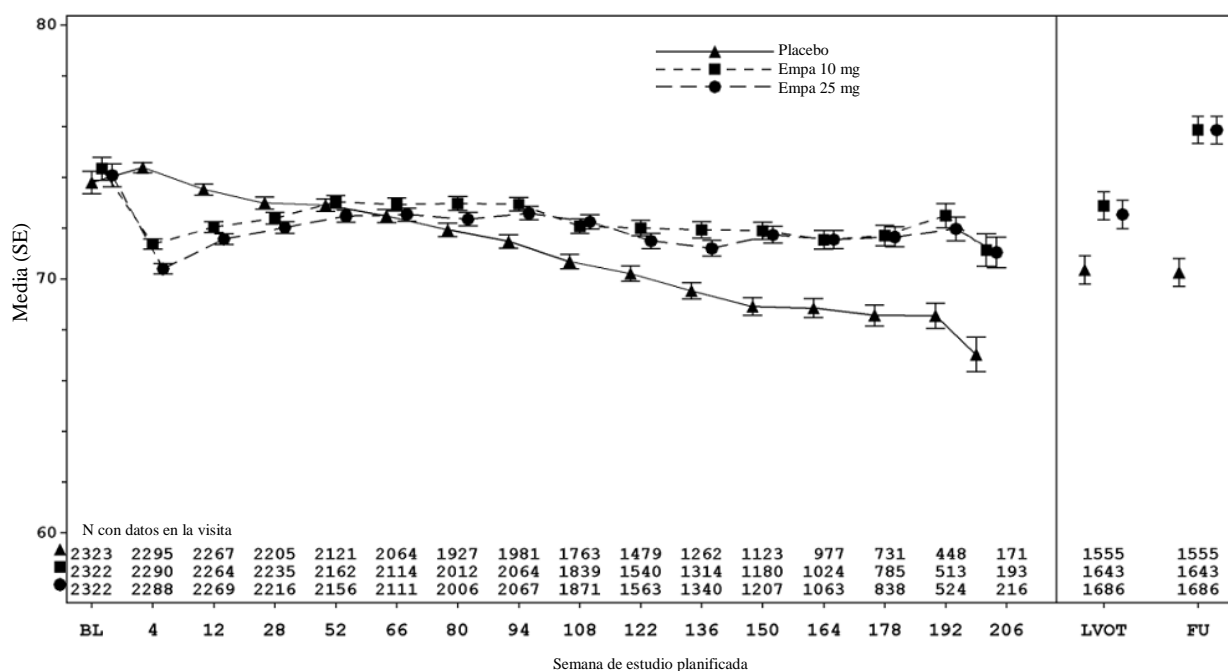
**** Puesto que la tasa tuvo un bajo nivel de eventos, no se calculó el valor de HR

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



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

Figura 6 TFGe en el tiempo*



* Resultados de la TFGe (MDRD) (ml/min/1,73 m²) MMRM en el tiempo, último valor sin ajustar durante el tratamiento y durante el seguimiento – grupo de pacientes tratados – el lado derecho se basa en los pacientes con el último valor disponible durante el tratamiento (LVOT) y durante el seguimiento (FU).

Estudio del QTc completo

En un estudio aleatorizado, comparativo con placebo, con comparador activo, de diseño cruzado en el que se evaluaron 30 sujetos sanos, no se observó prolongación del QTc con la dosis de 25 mg ni con la dosis de 200 mg de empagliflozina. [75]

Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con DMT2. Tras la administración por vía oral, la empagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas postdosis. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas se redujeron siguiendo un patrón bifásico con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El valor medio en estado de equilibrio dinámico del ABC en plasma fue 4.740 nmol.h/L y para la C_{max} fue 687 nmol/L con un régimen de 25 mg de empagliflozina una vez al día (q.d.). La exposición sistémica de la empagliflozina se incrementó de manera proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis únicas de empagliflozina fueron similares a aquellos del estado de equilibrio dinámico, lo que sugiere una farmacocinética lineal en lo que al tiempo se refiere. No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con DMT2. [12,56,62,76]

La administración de 25 mg de empagliflozina tras la ingesta de una comida de alto contenido de grasas y alto contenido calórico condujo a un ligero descenso de la exposición; el ABC se redujo en aproximadamente un 16% y el valor de C_{max} se redujo en aproximadamente un 37%, en comparación con los valores preprandiales registrados en ayunas. Este efecto de la ingesta de alimentos que se observó sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo cual la empagliflozina puede tomarse con las comidas o alejado de ellas. [11]

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dinámico se estimó en un valor de 73,8 L, sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional. Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-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%. [12,77]

Biotransformación

No se identificó ningún metabolito mayor de la empagliflozina en el plasma humano; los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (glucurónidos 2-O-, 3-O- y 6-O). La exposición sistémica de cada metabolito fue de menos del 10% del total del material relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación a través de las uridino 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. [32,77]

Eliminación

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

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal [12,13]

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

renal/enfermedad renal en estadio final en comparación con los pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y severa en comparación con los sujetos con función renal normal. En concordancia con el estudio de fase I, el análisis de farmacocinética poblacional indicó que la depuración oral aparente de la empagliflozina se redujo con un descenso en el 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 [14]

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

Índice de masa corporal (IMC)[12]

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

Género [12]

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

Raza [12]

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 ABC 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 [12]

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

Pacientes pediátricos

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

TOXICOLOGÍA

En estudios de toxicidad general efectuados en roedores y en perros, se observaron signos de toxicidad con exposiciones superiores o iguales a 10 veces la dosis clínica de 25 mg. La mayor parte de la toxicidad observada fue concordante con una farmacología secundaria relacionada con la pérdida de glucosa urinaria, y comprendió el descenso del peso corporal y la reducción de la grasa corporal, un mayor 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. [29,78]

Carcinogenia

La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en ratas hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/kg/día, que corresponde a aproximadamente 72 y 182 veces la exposición clínica sobre la base del ABC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. En las ratas macho, se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas (hemangiomas) de los ganglios linfáticos mesentéricos relacionadas con el tratamiento con 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 42 y 105 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Estos tumores son frecuentes en las ratas y es improbable que este hallazgo sea de relevancia para los seres humanos. La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 62 y 158 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. La empagliflozina indujo tumores renales en los ratones macho con 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 45 y 113 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. El modo de acción para estos tumores es dependiente de la predisposición natural de los ratones macho a las patologías renales y a una vía metabólica que no se refleja en los seres humanos. Los tumores renales observados en los ratones macho no se consideran relevantes para los seres humanos. [79-81]

Genotoxicidad

La empagliflozina no es genotóxica. [82-86]

Toxicidad para la reproducción

Los estudios preclínicos indican que la empagliflozina atraviesa la barrera placentaria durante las últimas etapas de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que refiere al desarrollo embriológico temprano. Empagliflozina administrada durante el período de organogénesis no fue teratógena en dosis de hasta 300 mg/kg en las ratas ni en los conejos; dicho valor corresponde a aproximadamente 48 y 122 veces o 128 y 325 veces la dosis clínica de empagliflozina sobre la base de la exposición del ABC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis de empagliflozina que causaron toxicidad materna en las ratas también causaron malformaciones de huesos de extremidades curvados en exposiciones aproximadamente 155 y 393 veces más altas que la exposición asociada con la dosis clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis que causaron toxicidad materna en los conejos también ocasionaron un incremento de las pérdidas embriofetales en niveles de dosis aproximadamente 139 y 353 veces más altos que la exposición asociada con la dosis clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente. [21-22]

En estudios de toxicidad pre- y postnatal realizados en ratas, se observó menor aumento de peso en las crías con exposiciones maternas equivalentes a aproximadamente 4 y 11 veces la exposición asociada con la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente [19]

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, en el que se administró empagliflozina desde el día 21 al día 90 postnatal, se observó dilatación pélvica y tubular renal mínima a leve y no adversa en ratas jóvenes sólo con la dosis de 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes luego de un período de recuperación sin el fármaco de 13 semanas. [87]

Almacenar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.

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

Boehringer Ingelheim GmbH

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Listado de referencias bibliográficas

1. Jelaska, A., et al., A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control.(U12-3817-01)
2. Narko, K., 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)
3. Manassie, J., et al., A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control.(U12-1522-01)
4. Svaerd, R., H. Frampton, and C. Zeller, A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment.(U12-1520-02)
5. Seewaldt-Becker, E., et al., A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea.(U12-1518-01)
6. Eilbracht, J., et al., A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise.(U12-1517-01)
7. Swallow, R., et al., A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin.(U12-1516-02)
8. Jelaska, A., M. Sinha, and S. Macha, A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy.(U10-3573-02)
9. Seewaldt-Becker, E., et al., A Phase IIb, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (5 mg, 10 mg and 25 mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind to placebo, as monotherapy, with an additional open-label sitagliptin arm in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control despite metformin therapy.(U10-2261-04)
10. Xu, D., Clinical Overview (Based on EMPA-REG OUTCOME Trial 1245.25).(c03805645-01)
11. 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)
12. Riggs, M. and K. Baron, Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Empagliflozin in Patients with Type II diabetes mellitus.(U12-2525-01)
13. 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)
14. 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)

15. Kohler, S., Clinical Overview Statement.(c03645156)
16. Kohler, S., Clinical Overview Statement.(c08997487-01)
17. clinical-overview-statement-empagliflozin-fourniers gangrene.(c25811312)
18. Kinduryte, O., Clinical Overview Statement - complicated UTI.(c20183764)
19. Stachlewitz, R., A STUDY OF THE EFFECTS OF BI 10773 XX ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN RATS.(U09-3711-01)
20. 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)
21. Stachlewitz, et al., A Study of the Effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rabbits.(U08-3564-01)
22. Stachlewitz, et al., A Study of the effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rats.(U08-3556-01)
23. 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)
24. 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)
25. Clinical Overview Statement – interference of empagliflozin with 1,5-anhydroglucitol assay.(c21845905)
26. Seibert, E. and M. McCabe, In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6 and 2C19 by BI 10773.(U11-3241-01)
27. 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)
28. 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)
29. Tweedie, D. and D. Ely, In Vitro Assessment of the Induction Potential of BI 10773 in Primary Cultures of Human Hepatocytes.(U08-3712-01)
30. 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)
31. Li, Y. and A. Mathur, Interactions of BI 10773 with UGTs (Uridine Diphosphoglucuronosyltransferases).(U12-3448-01)
32. Philip, E., L. Chen, and Y. Mao, BI 10773 Metabolite Profiling and Tentative Metabolite Identification in Healthy Human Male Volunteers.(U09-3362-01)
33. 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)
34. Ishiguro, N., In vitro evaluation of the interaction of empagliflozin with human SLC transporters using the Xenopus oocyte system.(U12-1952-01)
35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)

42. 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)
43. Macha, S., et al., Relative bioavailability of both BI 10773 50 mg and pioglitazone 45 mg after coadministration compared to BI 10773 and pioglitazone alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study).(U10-2151-02)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. Schoene, K., et al., Relative bioavailability of BI 10773 given alone and together with verapamil - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects.(U11-1964-01)
49. 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)
50. Schuhmann, D., SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS).(U12-2707-01)
51. Iliev, H., Clinical overview statement, Allergic skin reactions.(c17029580)
52. Iliev, H., Clinical Overview Statement - Angioedema.(c20269845)
53. I., R., Clinical Overview Statement - Inclusion of side effects 'Haematocrit increased' and 'Serum lipids increased'.(c11935237)
54. Marti, A., Clinical Overview Statement.(c03632510)
55. Ritter, I., Clinical Overview Statement on changes of the Company Core Data Sheet for empagliflozin containing products (Jardiance ∅, Glyxambi ∅ and Synjardy ∅) Blood creatinine increased and Glomerular filtration rate decrease.(c09968029-01)
56. 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)
57. Clinical Overview Statement – Overdose.(c23835154)
58. Eickelmann, P., BI 10773: In vitro inhibition of SGLT2 and selectivity vs SGLT1 and GLUT1 transporters.(U06-1742)
59. 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)
60. 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)
61. 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)
62. 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)
63. Thomas, L., Effect of the SGLT2 inhibitor BI 10773 on glycaemic control after multiple oral dosing in diabetic ZDF rats.(U07-1071)
64. Thomas, L., Efficacy of the SGLT-2 inhibitor BI 10773 XX after single oral dosing in diabetic rodents and normoglycaemic dogs.(U06-2214)
65. Luippold, G., The combination of BI 10773 and insulin in a type 1 diabetic rat model (streptozotocininduced diabetes): Effect on glucose homeostasis in a subchronic setting.(U11-1767-01)
66. 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)
67. 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)
68. Pinnetti, S., M. Koeppen, and J. Cescutti, A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.(U12-1521-01)
69. Vedel C, A., Lepage, Macha, S, Roux, . and et al., A phase III double-blind, extension, placebocontrolled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.(c02155992-02)
70. 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-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.(c02661971)
71. Kaste, R., Patil, Y, Liu, D, . and 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)
72. Andersen, K., Frampton, H, Hehnke, U, . and et al., A phase III randomised, double-blind, activecontrolled 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)
73. Jelaska, A., Radovan, D, Frappin, G, . and et al., A phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled, 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)
74. Zeller, C. 8-5-outputs-r0379-20140910.(c03109078)
75. 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, fiveperiod crossover Phase-I-study with moxifloxacin as positive control.(U11-1908-01)
76. 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)
77. 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)
78. 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)
79. Thomford, P., 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Mice.(U12-3581-01)
80. Dalton, S.R., 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Rats.(U12-3580-01)
81. Ku, W., Mode-of-Action and Relevance for Empagliflozin-Related Renal Tumors in the Mouse Carcinogenicity Study.(U13-3693-02)
82. Stachlewitz, R. and K. Blanchard, A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage.(U07-3543)
83. 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)
84. Stachlewitz, R. and K. Blanchard, A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (Study No. 06R141).(U07-3233)
85. 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)

86. Cifone, M.A. and R. Stachlewitz, L5178Y TK Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with Three Treatment Conditions.(U08-3198-01)
87. 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)
88. Annex to the European Commission guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use.(100600498)