

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película
Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 154,3 mg de lactosa anhidra.

Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 107,4 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con borde biselado, grabado con la inscripción «S10» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (diámetro del comprimido: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, ovalado, biconvexo, grabado con la inscripción «S25» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 11,1 mm, anchura del comprimido: 5,6 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Jardiance está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg (ver más abajo y sección 4.4).

Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. No se precisa un ajuste de la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada, TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² o un aclaramiento de creatinina, CrCl ≥ 60 ml/min.

El tratamiento con empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con una TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFG_e desciende sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o con un CrCl por debajo de 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFG_e se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Jardiance no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales, en ensayos clínicos y durante la poscomercialización en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente.

Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Jardiance no debe iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl <60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o con un CrCl < 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFGe se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min. La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Monitorización de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación:

- Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2)
- Antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.

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.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo. (ver sección 4.8). Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA).

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.2).

Riesgo de hipovolemia

En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores.

En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones del tracto urinario

En un conjunto de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como efecto adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo, y mayor en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (ver sección 4.8). Las infecciones complicadas del tracto urinario (incluidas infecciones del tracto urinario graves, pielonefritis o urosepsis) ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo. Sin embargo, en el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina.

Amputaciones 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.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, en el 10,1 % de los pacientes se notificó insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con la población total del ensayo.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando Jardiance presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina (ver secciones 4.2 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina

Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26 % en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y a un aumento del 53 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT sobre la empagliflozina. La medicación concomitante con inductores de las enzimas UGT debe evitarse debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia.

Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba en un 15 % y el AUC aumentaba en un 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C_{max} y un aumento del 35 % en el AUC de la empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la empagliflozina.

Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos

En base a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta.

La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con fármacos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6 % en el AUC y un aumento del 14 % en la C_{max} de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables.

Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Jardiance durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Jardiance no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de Jardiance en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Jardiance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Jardiance se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se incluyeron un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales, 10.004 pacientes recibieron empagliflozina, ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina.

En 6 ensayos controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, se incluyeron 3.534 pacientes, de los cuales, 1.183 se trataron con placebo y 2.351 con empagliflozina. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente (Tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según el sistema de clasificación de órganos y los términos preferidos de MedDRA.

Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos controlados con placebo

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección del tracto urinario ^a		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a	Sed		Cetoacidosis diabética ^{*,b}
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito (generalizado)		
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipovolemia ^a	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Aumento de la micción ^a	Disuria	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de los lípidos en suero ^c	Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular ^a Aumento del hematocrito ^d	

^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional

^b derivados de la experiencia poscomercialización

^c los incrementos porcentuales medios respecto al valor basal para empagliflozina 10 mg y 25 mg frente a placebo, respectivamente, fueron del 4,9 % y 5,7 % frente al 3,5 % para el colesterol total; del 3,3 % y 3,6 % frente al 0,4 % para el colesterol HDL; del 9,5 % y 10,0 % frente al 7,5 % para el colesterol LDL; y del 9,2 % y 9,9 % frente al 10,5 % para los triglicéridos.

^d los cambios medios en el hematocrito respecto al valor basal fueron del 3,4 % y del 3,6 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, comparado con 0,1 % de placebo. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los valores del hematocrito volvieron a los basales después de un período de seguimiento de 30 días tras finalizar el tratamiento.

* ver sección 4.4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5 %, empagliflozina 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % a lo largo del ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8 %, empagliflozina 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1 %, empagliflozina 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % durante el ensayo de 52 semanas).

Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia)

No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 1,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina y durante el ensayo de 52 semanas).

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0 %, empagliflozina 25 mg: 3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada.

Aumento de la micción

El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5 %, empagliflozina 25 mg: 3,3 %) en comparación con placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (<1 %).

Infecciones del tracto urinario

La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0 % y 7,2 %) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del

tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres.

Hipovolemia

La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,4 %) y con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes a 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,3 %) en comparación con placebo (2,1 %).

Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia general de pacientes con 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 tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis máxima diaria recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis máxima diaria recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, otros fármacos hipoglucemiantes, excl. insulinas, código ATC: A10BX12

Mecanismo de acción

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC₅₀ de 1,3 nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Empagliflozina no inhibe otros transportadores

de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido.

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción de glucosa por la orina aumentó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo continua durante el intervalo de administración de 24 horas. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina se mantuvo al final del periodo de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina dio lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

La empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluido el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA- β). Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina se ve acompañada por una diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial. La glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica observadas con empagliflozina pueden contribuir a la mejora en los resultados cardiovasculares.

Eficacia clínica y seguridad

Tanto las mejoras en el control glucémico y en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

En 12 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y con activo, se ha evaluado la eficacia glucémica y los resultados cardiovasculares en un total de 14.663 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 9.295 recibieron empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4.165 pacientes; empagliflozina 25 mg: 5.130 pacientes). Cinco estudios tuvieron una duración del tratamiento de 24 semanas; las extensiones de estos y otros estudios incluyeron a pacientes expuestos a empagliflozina hasta un máximo de 102 semanas.

El tratamiento con empagliflozina como monoterapia y en combinación con metformina, pioglitazona, una sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina proporcionó mejoras clínicamente significativas en HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (GPA), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica. Con la administración de empagliflozina 25 mg, una mayor proporción de pacientes logró el objetivo de alcanzar una HbA1c inferior al 7 % y hubo menos pacientes que necesitaron un rescate glucémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Se asoció un nivel basal más alto de HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Además, empagliflozina como asociado al tratamiento de referencia redujo la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Monoterapia

Se evaluó la eficacia y la seguridad de empagliflozina en monoterapia en un ensayo doble ciego controlado con placebo y con activo de 24 semanas de duración, con pacientes que no habían recibido ningún tratamiento anterior. El tratamiento con empagliflozina dio lugar a una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) de HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 2), así como a una disminución clínicamente significativa de la GPA.

En un análisis pre-especificado de pacientes ($N = 201$) con un nivel basal de la HbA1c $\geq 8,5$ %, el tratamiento provocó una reducción de la HbA1c respecto a los valores basales del -1,44% para empagliflozina 10 mg, del -1,43% para empagliflozina 25 mg y del -1,04 % para sitagliptina, así como un aumento del 0,01% para el placebo.

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este ensayo, las reducciones en la HbA1c, el peso corporal y la presión arterial se mantuvieron hasta la semana 76.

Tabla 2: Resultados de eficacia de un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración de empagliflozina como monoterapia^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptina
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valor basal (media)	7,91	7,87	7,86	7,85
Cambio respecto al valor basal ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferencia respecto al placebo ¹ (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 logran un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Valor basal (media)	78,23	78,35	77,80	79,31
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
PAS (mm Hg)⁴				
Valor basal (media)	130,4	133,0	129,9	132,5
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Grupo completo de análisis (FAS) utilizando la última observación considerada (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² No evaluado en cuanto a significación estadística debido al resultado del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

³ IC del 95 %

⁴ LOCF, valores censurados estadísticamente después del rescate antihipertensivo

*valor $p < 0,0001$

Tratamiento de combinación

Empagliflozina como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, pioglitazona

La empagliflozina como tratamiento de adición a metformina, metformina y una sulfonilurea o pioglitazona con o sin metformina dio lugar a reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en la HbA1c y en el peso corporal en comparación con el placebo (Tabla 3). Además, también dio lugar a una reducción clínicamente significativa en la GPA y la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con el placebo.

En la extensión doble ciego controlada con placebo de estos estudios, la reducción en la HbA1c, el peso corporal y la presión arterial se mantuvo hasta la semana 76.

Tabla 3: Resultados de eficacia de los ensayos controlados con placebo de 24 semanas^a

Tratamiento de adición a metformina			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valor basal (media)	7,90	7,94	7,86
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Valor basal (media)	79,73	81,59	82,21
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
PAS (mm Hg)²			
Valor basal (media)	128,6	129,6	130,0
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 95 %)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valor basal (media)	8,15	8,07	8,10
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202

Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Valor basal (media)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
PAS (mm Hg)²			
Valor basal (media)	128,8	128,7	129,3
Cambio respecto al valor basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 95 %)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Tratamiento con pioglitazona +/- metformina			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valor basal (media)	8,16	8,07	8,06
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Valor basal (media)	78,1	77,97	78,93
Cambio respecto al valor basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
PAS (mm Hg)³			
Valor basal (media)	125,7	126,5	126
Cambio respecto al valor basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 95 %)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Grupo completo de análisis (FAS) utilizando la última observación considerada (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² No evaluado en cuanto a significación estadística debido al resultado del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

³ LOCF, valores censurados estadísticamente después del rescate antihipertensivo

* valor $p < 0,0001$

En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo

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 con empagliflozina en combinación con metformina (5 mg y 500 mg; 5 mg y 1.000 mg; 12,5 mg y 500 mg; y 12,5 mg y 1.000 mg administrados dos veces al día) proporcionó mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c (Tabla 4) y dio lugar a unas reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con la metformina).

Tabla 4: Resultados de eficacia en la semana 24 en los que se compara empagliflozina en combinación con metformina frente a los componentes individuales^a

	Empagliflozina 10 mg ^b			Empagliflozina 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+Met 1000 mg ^c	+Met 2000 mg ^c	Sin Met	+Met 1000 m g ^c	+Met 2000 mg ^c	Sin Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Valor basal (media)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Cambio respecto al valor basal ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparación frente a empa (IC del 95 %) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Comparación frente a met (IC del 95 %) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozina

¹media ajustada respecto al valor basal

^aLos análisis se realizaron en el grupo de análisis completo (GAC) utilizando un método de casos observados (CO)

^bAdministrada en dos dosis iguales divididas al día cuando se administra con metformina

^cAdministrada en dos dosis iguales divididas al día

*p≤0,0062 para HbA1c

Empagliflozina en pacientes no controlados de forma adecuada con metformina y linagliptina

En pacientes no controlados de forma adecuada con metformina y linagliptina 5 mg, el tratamiento con 10 mg y 25 mg de empagliflozina dio lugar a reducciones estadísticamente significativas (p < 0,0001) en la HbA1c y en el peso corporal en comparación con el placebo (Tabla 5). Además, dio lugar a reducciones de importancia clínica en la GPA y en la tensión arterial sistólica y diastólica en comparación con el placebo.

Tabla 5: Resultados de eficacia de un estudio controlado con placebo de 24 semanas en pacientes no controlados de forma adecuada con metformina y linagliptina 5 mg

Adición a metformina y linagliptina 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozina⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Basal (media)	7,96	7,97	7,97
Cambio respecto al valor basal ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferencia con el placebo (IC del 95 %)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacientes (%) que logran una HbA1c <7 % con una HbA1c basal ≥7 %²			
N	106	109	110
Peso corporal (kg)³			
Basal (media)	82,3	88,4	84,4
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferencia con el placebo (IC del 95 %)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
TAS (mm Hg)⁴			
Basal (media)	130,1	130,4	131,0
Cambio respecto al valor basal ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferencia con el placebo (IC del 95 %)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² No evaluado con fines de significación estadística; no forma parte del procedimiento de análisis secuencial para los criterios de valoración secundarios

³ El modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) en el GAC (CO [casos observados]) incluyó la HbA1c basal, TFGe basal (modificación de la dieta en el estudio de la enfermedad renal, MDRD), región geográfica, visita, tratamiento y tratamiento por interacción de la visita. Para el peso, se incluyó el basal.

⁴ El modelo MMRM incluyó la TAS basal y la HbA1c basal como covariable(s) lineal(es), y la TFGe basal, región geográfica, visita, tratamiento y visita por interacción con el tratamiento como efectos fijos.

⁵ Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo recibieron placebo más linagliptina 5 mg con metformina base

⁶ Los pacientes aleatorizados a los grupos de empagliflozina 10 mg o 25 mg recibieron empagliflozina 10 mg o 25 mg y linagliptina 5 mg con metformina base

* Valor de p <0,0001

En un subgrupo previamente especificado de pacientes con HbA1c basal mayor o igual al 8,5 % la reducción con respecto al valor basal en la HbA1c fue del -1.3 % con empagliflozina 10 mg o 25 mg a las 24 semanas (p<0,0001) en comparación con el placebo.

Datos de empagliflozina de 24 meses, como tratamiento de adición a metformina en comparación con glimepirida

En un ensayo que comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg frente a glimepirida (hasta 4 mg al día) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina sola, el tratamiento diario con empagliflozina dio lugar a una mayor reducción de la HbA1c (Tabla 6) y a una reducción clínicamente significativa de la GPA en comparación con la glimepirida. La administración

diaria de empagliflozina provocó una reducción estadísticamente significativa del peso corporal y de la presión arterial sistólica y diastólica, y una proporción inferior de pacientes estadísticamente significativa con episodios hipoglucémicos en comparación con la glimepirida (2,5 % para empagliflozina, 24,2 % para glimepirida, $p < 0,0001$).

Tabla 6: Resultados de eficacia en la semana 104 de un ensayo controlado con activo que comparó empagliflozina con glimepirida en adición a metformina^a

	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Valor basal (media)	7,92	7,92
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,66	-0,55
Diferencia respecto a la glimepirida ¹ (IC del 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de la HbA1c ≥7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Valor basal (media)	82,52	83,03
Cambio respecto al valor basal ¹	-3,12	1,34
Diferencia respecto a la glimepirida ¹ (IC del 97,5 %)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
PAS (mm Hg)²		
Valor basal (media)	133,4	133,5
Cambio respecto al valor basal ¹	-3,1	2,5
Diferencia respecto a la glimepirida ¹ (IC del 97,5 %)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Grupo completo de análisis (FAS) utilizando la última observación considerada (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

^b Hasta 4 mg de glimepirida

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² LOCF, valores censurados estadísticamente después del rescate antihipertensivo

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

** valor $p < 0,0001$

Tratamiento de adición a insulina

Empagliflozina añadida a dosis diarias múltiples de insulina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la empagliflozina como tratamiento de adición a dosis diarias múltiples de insulina con o sin metformina concomitante en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 52 semanas de duración. Durante las 18 primeras semanas y las 12 últimas semanas, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero se ajustó entre las semanas 19 y 40 para alcanzar niveles de glucosa preprandial < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] y niveles de glucosa posprandial < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

En la semana 18, empagliflozina presentó una mejora estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 7).

En la semana 52, el tratamiento con empagliflozina provocó una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c y un ahorro de insulina en comparación con el placebo, así como una reducción en la GPA y el peso corporal.

Tabla 7: Resultados de eficacia en las semanas 18 y 52 de un ensayo controlado con placebo de empagliflozina como tratamiento de adición a dosis múltiples diarias de insulina con o sin metformina

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) en la semana 18			
Valor basal (media)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) en la semana 52²			
Valor basal (media)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de la HbA1c ≥7 % en la semana 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dosis de insulina (UI/día) en la semana 52²			
Valor basal (media)	89,94	88,57	90,38
Cambio respecto al valor basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferencia respecto al 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 52²			
Valor basal (media)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto al valor basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² Semana 19-40: pauta de tratamiento hasta alcanzar el objetivo con ajuste de la dosis de insulina para conseguir niveles objetivo de glucosa predefinidos (preprandial <100 mg/dl (5,5 mmol/l), posprandial <140 mg/dl (7,8 mmol/l)

* valor p < 0,0001

** valor p = 0,0003

*** valor p = 0,0005

valor p = 0,0040

Empagliflozina como tratamiento de adición a insulina basal

Se evaluó la eficacia y la seguridad de empagliflozina como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y/o una sulfonilurea en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 78 semanas de duración. Durante las 18 primeras semanas, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero se ajustó para lograr una GPA <110 mg/dl en las 60 semanas siguientes.

En la semana 18, empagliflozina presentó una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c (Tabla 8).

En la semana 78, empagliflozina provocó una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c y del ahorro de insulina en comparación con placebo. Además, empagliflozina dio lugar a una reducción de la GPA, el peso corporal y la presión arterial.

Tabla 8: Resultados de eficacia en las semanas 18 y 78 de un ensayo controlado con placebo de empagliflozina como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina o una sulfonilurea^a

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) en la semana 18			
Valor basal (media)	8,10	8,26	8,34
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferencia respecto al 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			
Valor basal (media)	8,09	8,27	8,29
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferencia respecto al 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			
Valor basal (media)	47,84	45,13	48,43
Cambio respecto al valor basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Grupo completo de análisis (FAS): pacientes que completaron el estudio utilizando la última observación considerada (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

¹ Media ajustada respecto al valor basal

* valor $p < 0,0001$

** valor $p < 0,025$

Pacientes con insuficiencia renal, datos controlados con placebo de 52 semanas

Se evaluó la eficacia y la seguridad de empagliflozina como tratamiento de adición a un tratamiento antidiabético en pacientes con insuficiencia renal en un estudio doble ciego controlado con placebo de 52 semanas de duración. En la semana 24, el tratamiento con empagliflozina provocó una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c (Tabla 9) y una mejora clínicamente significativa en la GPA en comparación con placebo. La mejora en la HbA1c, el peso corporal y la presión arterial se mantuvo durante 52 semanas.

Tabla 9: Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal^a

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozin a 25 mg	Placebo	Empagliflozin a 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 (%)					
Valor basal (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Cambio respecto al valor basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 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 logran un valor de HbA1c < 7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Valor basal (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 95 %)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
PAS (mm Hg)²					
Valor basal (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Cambio respecto al valor basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferencia respecto al placebo ¹ (IC del 95 %)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Grupo completo de análisis (FAS) utilizando la última observación considerada (LOCF) antes del tratamiento de rescate glucémico

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² No evaluado en cuanto a significación estadística debido al resultado del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

* $p < 0,0001$

Resultados cardiovasculares

El ensayo doble ciego controlado con placebo EMPA-REG OUTCOME comparó dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg con placebo asociadas al tratamiento de referencia en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Se trató a un total de 7.020 pacientes (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) y se les realizó seguimiento durante una media de 3,1 años. La edad media fue de 63 años, la media de la HbA1c fue del 8,1 %, y el 71,5 % eran varones. Al inicio, el 74 % de los pacientes se estaban tratando con metformina, el 48 % con insulina y el 43 % con una sulfonilurea. Alrededor de la mitad de los pacientes (52,2 %) tenían una 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.

En la semana 12 se observó una mejora de la media ajustada (DE) en la HbA1c, cuando se comparó con el valor basal, del 0,11 % (0,02) en el grupo de placebo, y del 0,65 % (0,02) y 0,71 % (0,02) en los grupos de empagliflozina 10 y 25 mg. Tras las primeras 12 semanas, el control glucémico se optimizó de manera independiente del tratamiento en investigación. Por tanto, el efecto se atenuó en la semana 94, con una mejora de la media ajustada (DE) en la HbA1c del 0,08 % (0,02) en el grupo de placebo, y del 0,50 % (0,02) y 0,55 % (0,02) en los grupos de empagliflozina 10 y 25 mg.

Empagliflozina fue superior en reducir la variable principal combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal comparado con placebo. El efecto del tratamiento se observó mediante una reducción significativa en la muerte cardiovascular sin cambio significativo en el infarto de miocardio no mortal o en el accidente cerebrovascular no mortal. La reducción de la muerte cardiovascular fue comparable para empagliflozina 10 mg y 25 mg (Figura 1) y confirmada mediante una mejora de la supervivencia global (Tabla 10).

La eficacia en la prevención de la mortalidad cardiovascular no se ha establecido de manera concluyente en los usuarios de inhibidores de la DPP-4 o en pacientes de raza negra debido a que la representación de estos grupos en el estudio EMPA-REG OUTCOME fue limitada.

Tabla 10: Efecto del tratamiento para la variable principal compuesta, sus componentes y mortalidad ^a	Placebo	Empagliflozina ^b
N	2.333	4.687
Tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95,02 %)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valor p para la superioridad		0,0382
Muerte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,62 (0,49, 0,77)
Valor p		<0,0001
IM no mortal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,87 (0,70, 1,09)
Valor p		0,2189
Accidente cerebrovascular no mortal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		1,24 (0,92, 1,67)
Valor p		0,1638
Mortalidad por todas las causas N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,68 (0,57, 0,82)
Valor p		<0,0001
Mortalidad no CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarto de miocardio

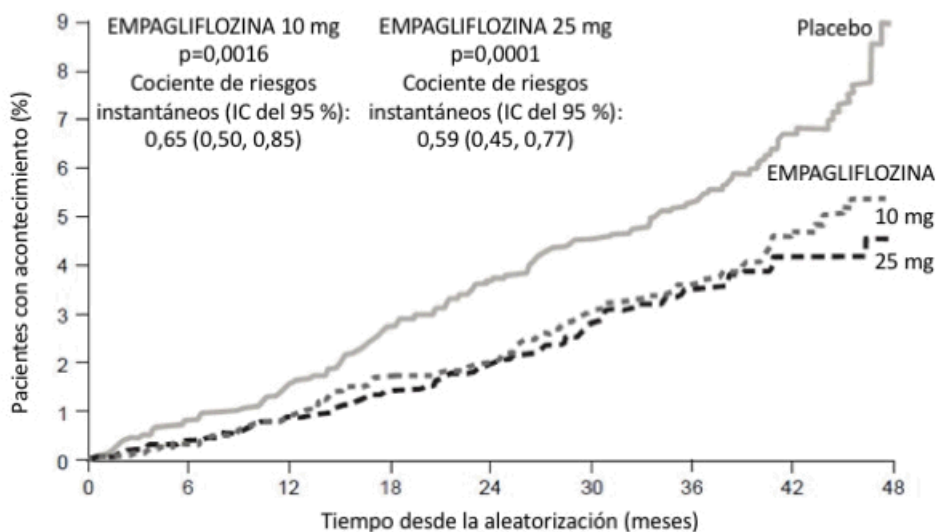
^a Conjunto tratado (CT), es decir, pacientes que han recibido al menos una dosis del medicamento del estudio

^b Dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg

* Puesto que los datos del ensayo se incluyeron en un análisis provisional, se aplica un intervalo de confianza bilateral del 95,02 % que corresponde a un valor p menor de 0,0498 para la significación.

Figura 1: Tiempo hasta la aparición de muerte cardiovascular en el ensayo EMPA-REG OUTCOME

Dosis individuales de empagliflozina frente a placebo



	0	6	12	18	24	30	36	42	48
N.º en riesgo									
EMPAGLIFLOZINA 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZINA 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Glucosa plasmática en ayunas

En cuatro ensayos controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina en monoterapia o como tratamiento de adición a metformina, pioglitazona o metformina más una sulfonilurea provocó cambios medios respecto al valor basal de GPA de -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] para empagliflozina 10 mg y de -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] para empagliflozina 25 mg en comparación con el placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Este efecto se observó después de 24 semanas y se mantuvo durante 76 semanas.

Glucosa posprandial a las 2 horas

El tratamiento con empagliflozina como adición a metformina o metformina y una sulfonilurea provocó una reducción clínicamente significativa de la glucosa posprandial a las 2 horas (prueba de tolerancia a la glucosa) a las 24 semanas (tratamiento de adición a metformina: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -44,6 mg/dl, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacientes con un valor basal alto de la HbA1c >10 %

En un análisis conjunto pre-especificado de tres estudios de fase 3, el tratamiento abierto con empagliflozina 25 mg en pacientes con hiperglucemia grave (N = 184, valor basal medio de HbA1c 11,15 %) provocó una reducción clínicamente significativa en la HbA1c respecto al valor basal del 3,27 % en la semana 24; en estos estudios no se incluyó ningún brazo de placebo ni de empagliflozina 10 mg.

Peso corporal

En un análisis conjunto pre-especificado de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina provocó una reducción del peso corporal (-0,24 kg para placebo, -2,04 kg para empagliflozina 10 mg y -2,26 kg para empagliflozina 25 mg) en la semana 24, que se mantuvo hasta la

semana 52 (-0,16 kg para placebo, -1,96 kg para empagliflozina 10 mg y -2,25 kg para empagliflozina 25 mg).

Presión arterial

La eficacia y la seguridad de empagliflozina se evaluaron en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración, en pacientes con diabetes tipo 2 y presión arterial alta que seguían diferentes tratamientos antidiabéticos y hasta 2 tratamientos antihipertensivos. El tratamiento con empagliflozina una vez al día provocó una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c, y en la presión arterial sistólica y diastólica media de 24 horas, determinada mediante controles ambulatorios de la presión arterial (Tabla 11). El tratamiento con empagliflozina provocó reducciones en la PAS y PAD en posición sentada.

Tabla 11: Resultados de eficacia en la semana 12 de un ensayo controlado con placebo de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y presión arterial no controlada^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) en la semana 12¹			
Valor basal (media)	7,90	7,87	7,92
Cambio respecto al valor basal ²	0,03	-0,59	-0,62
Diferencia respecto al placebo ² (IC del 95 %)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS a las 24 horas en la semana 12³			
Valor basal (media)	131,72	131,34	131,18
Cambio respecto al valor basal ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Diferencia respecto al placebo ⁴ (IC del 95 %)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD a las 24 horas en la semana 12³			
Valor basal (media)	75,16	75,13	74,64
Cambio respecto al valor basal ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Diferencia respecto al placebo ⁵ (IC del 95 %)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Grupo completo de análisis (FAS)

¹ LOCF, valores censurados estadísticamente después del tratamiento de rescate antidiabético

² Media ajustada respecto a la HbA1c basal, la TFGe basal, la región geográfica y el número de medicamentos antihipertensivos

³ LOCF, valores censurados estadísticamente después del tratamiento de rescate antidiabético o de cambiar el tratamiento de rescate antihipertensivo

⁴ Media ajustada respecto a la PAS basal la HbA1c basal, la TFGe basal, la región geográfica y el número de medicamentos antihipertensivos

⁵ Media ajustada respecto a la PAD basal, la HbA1c basal, la TFGe basal, la región geográfica y el número de medicamentos antihipertensivos

* valor p<0,0001

** valor p <0,001

En un análisis conjunto pre-especificado de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina provocó una reducción de la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg: -3,9 mm Hg; empagliflozina 25 mg: -4,3 mm Hg) en comparación con placebo (-0,5 mm Hg) y de la presión arterial diastólica (empagliflozina 10 mg: -1,8 mm Hg; empagliflozina 25 mg: -2,0 mm Hg) en comparación con placebo (-0,5 mm Hg) en la semana 24 y esta reducción se mantuvo hasta la semana 52.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Jardiance en uno o más subgrupos de población pediátrica con diabetes *mellitus* tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina se ha caracterizado extensivamente en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{max} de 1,5 horas después de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. La AUC plasmática media en estado estacionario y la C_{max} fueron de 1.870 nmol.h y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmol.h y 687 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

La administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición ligeramente inferior; la AUC disminuyó en aproximadamente el 16 % y la C_{max} disminuyó en aproximadamente un 37 % en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que la empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el volumen de distribución aparente en estado estacionario era de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37 % y la unión a proteínas plasmáticas, del 86 %.

Biotransformación

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

Eliminación

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la semivida de eliminación terminal aparente de la empagliflozina era de 12,4 horas y que el aclaramiento oral aparente era de 10,6 l/hora. Las variabilidades interindividual y residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con una pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la semivida, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22 % de acumulación con respecto al AUC plasmática. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó por las heces (41 %) o la orina (54 %). La mayor parte de la radioactividad

relacionada con el fármaco que se recuperó en las heces fue el fármaco original sin cambios y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretado por la orina fue el fármaco original sin cambios.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe <30 - <90 ml/min/1,73 m²) y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de empagliflozina aumentó en aproximadamente el 18 %, 20 %, 66 % y 48 % respectivamente en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y fallo renal/ERT en comparación con los pacientes con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente un 20 % más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. El análisis farmacocinético poblacional demostró que el aclaramiento oral aparente de empagliflozina disminuía con un descenso en el TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina aumentó en aproximadamente el 23 %, 47 %, y 75 % y la C_{max} aumentó en el 4 %, 23 % y 48 % respectivamente en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional. En este análisis, se estimó que el AUC era un 5,82 %, 10,4 % y 17,3 % inferior en sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m² respectivamente, en comparación con sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Sexo

El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional.

Raza

En el análisis farmacocinético poblacional, se estimó que el AUC era un 13,5 % más alta en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m² en comparación con los no asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional.

Población pediátrica

No se han realizado ensayos que caractericen la farmacocinética de empagliflozina en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano.

En estudios de toxicidad a largo plazo con roedores y perros, se observaron signos de toxicidad a exposiciones iguales o superiores a 10 veces la dosis clínica de empagliflozina. La mayor parte de las toxicidades fueron compatibles con la farmacología secundaria relacionada con pérdida de glucosa por la orina y desequilibrios electrolíticos, incluida la disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de los niveles de glucosa sérica y

aumentos en otros parámetros séricos que reflejan el aumento del metabolismo de las proteínas y la gluconeogénesis, cambios urinarios como la poliuria y la glucosuria y cambios microscópicos, incluida la mineralización en el riñón y en algunos tejidos blandos y vasculares. Las evidencias microscópicas de los efectos de una farmacología exagerada en el riñón que se observaron en algunas especies incluyeron dilatación tubular y mineralización tubular y pélvica a aproximadamente 4 veces la exposición del AUC clínica de la empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

Empagliflozina no es genotóxica.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra hasta la dosis máxima de 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 72 veces la exposición clínica máxima del AUC a empagliflozina. En las ratas macho, a las dosis más altas se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas relacionadas con el tratamiento (hemangiomas) del ganglio linfático mesentérico, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 26 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Se observaron tumores celulares intersticiales en los testículos con una mayor incidencia en ratas a 300 mg/kg/día o más, pero no a 100 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 18 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Ambos tumores son frecuentes en ratas, pero es improbable que sean relevantes en los humanos.

Empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones hembra a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 62 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Empagliflozina indujo tumores renales en ratones macho a dosis de 1.000 mg/kg/día, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 11 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. El modo de acción de estos tumores depende de la predisposición natural del ratón macho a presentar una patología renal y una vía metabólica que no refleja la de los humanos. Los tumores renales de los ratones macho no se consideran relevantes para los humanos.

A exposiciones suficientemente superiores a la exposición en humanos después de dosis terapéuticas, empagliflozina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. La administración de empagliflozina durante el periodo de organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, empagliflozina también provocó que los huesos de las extremidades de la rata se doblasen, así como un aumento de la muerte embriofetal en el conejo.

En estudios de la toxicidad prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso de la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 4 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Dicho efecto no se observó a la exposición sistémica igual a la máxima exposición clínica a la empagliflozina. La relevancia de este hallazgo para los humanos no está clara.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, cuando se administró empagliflozina desde el día 21 posnatal hasta el día 90 posnatal, se observó una dilatación pélvica y de los túbulos renales, no adversa y de mínima a leve, en ratas jóvenes solo a 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes tras un periodo de recuperación de 13 semanas sin fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilcelulosa

Croscarmelosa sódica

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol (400)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters unidos perforados de PVC/aluminio.
Tamaños de envase de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y
100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de mayo de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes Periódicos de Seguridad

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película
Empagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 x 1 comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
70 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/930/010 7 comprimidos
EU/1/14/930/011 10 comprimidos
EU/1/14/930/012 14 comprimidos
EU/1/14/930/013 28 comprimidos
EU/1/14/930/014 30 comprimidos
EU/1/14/930/015 60 comprimidos
EU/1/14/930/016 70 comprimidos
EU/1/14/930/017 90 comprimidos
EU/1/14/930/018 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jardiance 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blísters (perforados)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jardiance 10 mg comprimidos
Empagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película
Empagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 x 1 comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
70 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/930/001 7 comprimidos
EU/1/14/930/002 10 comprimidos
EU/1/14/930/003 14 comprimidos
EU/1/14/930/004 28 comprimidos
EU/1/14/930/005 30 comprimidos
EU/1/14/930/006 60 comprimidos
EU/1/14/930/007 70 comprimidos
EU/1/14/930/008 90 comprimidos
EU/1/14/930/009 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jardiance 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blísters (perforados)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jardiance 25 mg comprimidos
Empagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película empagliflozina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jardiance y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jardiance
3. Cómo tomar Jardiance
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jardiance
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jardiance y para qué se utiliza

Jardiance contiene el principio activo empagliflozina, que actúa bloqueando una proteína en los riñones llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El SGLT2 evita que la glucosa se excrete por la orina absorbiendo glucosa en el torrente sanguíneo cuando la sangre se filtra en los riñones. Al bloquear esta proteína, el medicamento hace que la glucosa (el azúcar en sangre) el sodio (sal) y el agua se eliminen a través de la orina, por lo que los niveles de glucosa en sangre, que están demasiado altos debido a la diabetes tipo 2, se reducen.

- Jardiance se utiliza para tratar la diabetes tipo 2 en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) que no pueden controlarse con dieta y ejercicio por sí solos.
- Jardiance se puede utilizar sin otros medicamentos en pacientes que no pueden tomar metformina (otro medicamento para tratar la diabetes).
- Jardiance también se puede utilizar con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Puede tratarse de medicamentos administrados por vía oral o administrados mediante una inyección, como la insulina.

Es importante que siga el plan de dieta y ejercicio que le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que procede de sus genes y de su estilo de vida. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas no produce suficiente insulina para controlar el nivel de glucosa en su sangre y su cuerpo es incapaz de usar su propia insulina de forma eficaz. Esto da lugar a niveles altos de glucosa en su sangre, lo que puede ocasionar problemas médicos como enfermedades del corazón, enfermedades del riñón, ceguera y mala circulación en sus extremidades.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jardiance

No tome Jardiance:

- si es alérgico a la empagliflozina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento y durante el tratamiento:

- acerca de lo que puede hacer para evitar la deshidratación.
- si tiene “diabetes tipo 1”. Este tipo de diabetes comienza normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina.
- si experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio poco habituales, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor, póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato. Estos síntomas pueden ser un signo de “cetoacidosis diabética”, un problema que puede aparecer con la diabetes debido al aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, detectados mediante análisis. El riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética podría aumentar con el ayuno prolongado, un consumo excesivo de alcohol, la deshidratación, las reducciones súbitas en la dosis de insulina o una necesidad más alta de insulina debido a cirugía mayor o enfermedad grave.
- si tiene problemas graves de riñón; puede que su médico le pida que tome otro medicamento.
- si tiene 75 años de edad o más, dado que el aumento de la eliminación de orina debido al medicamento puede afectar al equilibrio de líquidos de su cuerpo y aumentar el riesgo de deshidratación. Los posibles signos se incluyen en la sección 4, “Posibles efectos adversos”, en el apartado “deshidratación”.
- si tiene 85 años de edad o más, dado que no debe empezar a tomar Jardiance.
- si tiene náuseas, diarrea o fiebre, o si no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar Jardiance hasta que se recupere para prevenir una pérdida excesiva de líquidos.
- si tiene una infección grave en el riñón o en el tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar Jardiance hasta que se recupere.

Cuidado de los pies

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y cumplir con cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa este medicamento, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Jardiance no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Jardiance

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es importante que informe a su médico en los siguientes casos:

- si está tomando un medicamento utilizado para eliminar líquido del organismo (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar Jardiance. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquido del cuerpo se incluyen en la sección 4, “Posibles efectos adversos”.
- si está tomando otros medicamentos que disminuyen la cantidad de glucosa en su sangre, como la insulina o una “sulfonilurea”. Puede que su médico decida reducir la dosis de estos otros medicamentos para prevenir que sus niveles de glucosa en sangre bajen demasiado (hipoglucemia).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No utilice Jardiance si está embarazada. Se desconoce si Jardiance es perjudicial para el feto. No utilice Jardiance si está dando el pecho. Se desconoce si Jardiance pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Jardiance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Tomar este medicamento en combinación con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede hacer que los niveles de glucosa en sangre bajen demasiado (hipoglucemia), lo que puede provocar síntomas como temblores, sudoración y cambios en la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si se siente mareado mientras toma Jardiance.

Jardiance contiene lactosa

Jardiance contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Jardiance

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

- La dosis inicial de Jardiance es un comprimido de 10 mg una vez al día. Su médico decidirá si su dosis debe aumentarse a 25 mg una vez al día.
- Su médico puede limitar su dosis a 10 mg una vez al día si tiene un problema de riñón.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted. No cambie su dosis a menos que su médico así se lo indique.

Toma de este medicamento

- Trague el comprimido entero con agua.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- Puede tomar el comprimido en cualquier momento del día. Sin embargo, procure tomarlo siempre a la misma hora. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Su médico puede recetarle Jardiance junto con otro medicamento para la diabetes. Recuerde tomar todos los medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

La dieta y el ejercicio pueden ayudar a que su cuerpo utilice mejor su glucosa en sangre. Es importante seguir el plan de dieta y ejercicio recomendado por su médico mientras tome Jardiance.

Si toma más Jardiance del que debe

Si toma más Jardiance del que debe, consulte a un médico inmediatamente o acuda a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Jardiance

Si olvida tomar un comprimido, lo que debe hacer depende del tiempo que falte hasta la siguiente dosis.

- Si faltan 12 horas o más para la siguiente dosis, tome Jardiance tan pronto como se acuerde. Después, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si faltan menos de 12 horas para la próxima dosis, sátese la dosis olvidada. Después, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

- No tome una dosis doble de Jardiance para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Jardiance

No deje de tomar Jardiance sin consultarlo antes a su médico. Sus niveles de glucosa en sangre pueden aumentar si interrumpe el tratamiento con Jardiance.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Estos son los signos de la cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 “Advertencias y precauciones”):

- aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia o cansancio poco habituales
- olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor.

Esto se puede producir independientemente de su nivel de glucosa en sangre. Su médico puede decidir interrumpir de forma temporal o permanente el tratamiento con Jardiance.

Póngase en contacto con su médico lo antes posible si experimenta los siguientes efectos adversos:

Nivel bajo de glucosa en sangre (hipoglucemia), observado muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Si toma Jardiance con otro medicamento que puede provocar niveles bajos de glucosa en sangre, como una sulfonilurea o insulina, el riesgo de tener niveles bajos de glucosa en sangre es mayor. Los signos de niveles bajos de glucosa en sangre incluyen:

- temblor, sudoración, sensación de mucha ansiedad o confusión o latidos acelerados del corazón
- hambre excesiva, dolor de cabeza

Su médico le indicará cómo tratar los niveles bajos de glucosa en sangre y qué hacer si tiene alguno de los signos citados anteriormente. Si tiene síntomas de niveles bajos de glucosa en sangre, tome comprimidos de glucosa, tome un tentempié con alto contenido en glucosa o beba un zumo de fruta. Mida sus niveles de glucosa si es posible y descanse.

Infección del tracto urinario, observada frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Los signos de una infección del tracto urinario son:

- sensación de quemazón al orinar
- orina con aspecto turbio
- dolor en la pelvis o en la parte media de la espalda (cuando los riñones están infectados)

La urgencia para orinar u orinar con más frecuencia pueden deberse a la forma en la que actúa Jardiance, pero dado que también pueden ser signos de una infección del tracto urinario. Si experimenta un aumento de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Deshidratación, observada con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Los signos de deshidratación no son específicos, pero pueden incluir:

- sed poco habitual
- vahído o mareo al levantarse
- desmayo o pérdida de la consciencia

Otros efectos adversos mientras se toma Jardiance:

Frecuentes

- infecciones genitales por hongos (candidiasis)
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con más frecuencia
- picor (prurito)
- sed
- los análisis de sangre pueden mostrar cambios en los niveles de grasas en sangre (colesterol)

Poco frecuentes

- esfuerzo o dolor al vaciar la vejiga
- los análisis de sangre pueden mostrar cambios relacionados con la función de los riñones (creatinina o urea)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la cantidad de glóbulos rojos presentes en su sangre (hematocrito)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jardiance

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el embalaje está dañado o muestra indicios visibles de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jardiance

- El principio activo es empagliflozina.
- Cada comprimido contiene 10 mg o 25 mg de empagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: lactosa monohidrato (ver final de la sección 2, en "Jardiance contiene lactosa"), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio
 - cubierta pelicular: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, macrogol (400), óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película son redondos, de color amarillo pálido, biconvexos y con borde biselado. Están grabados con la inscripción "S10" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. Los comprimidos miden 9,1 mm de diámetro.

Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color amarillo pálido y biconvexos. Están grabados con la inscripción «S25» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. El comprimido mide 11,1 mm de longitud y 5,6 mm de anchura.

Jardiance comprimidos está disponible en blísters unidos perforados de PVC/aluminio. Los tamaños de envase son 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase en su país.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19400
Grecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

Francia

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) se utilizan junto con la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes de tipo 2, tanto solos como en combinación con otros antidiabéticos.

En marzo de 2016, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de la canagliflozina informó a la EMA de un aumento de los casos de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina de aproximadamente el doble en comparación con el placebo en el estudio de episodios cardiovasculares (CV) CANVAS en curso patrocinado por el TAC. Por otro lado, un análisis del estudio renal CANVAS-R en curso, con una población similar a la del estudio CANVAS, mostró un desequilibrio del número de amputaciones.

Además de la información recibida por la EMA, el Comité Independiente de Vigilancia de los Datos (CIVD) de los estudios CANVAS y CANVAS-R, que tiene acceso a todos los datos de seguridad y resultados CV desenmascarados, recomendó continuar con el estudio, que se adoptaran medidas para reducir al mínimo este riesgo potencial y que se informara adecuadamente a los participantes sobre este riesgo.

La Comisión Europea (CE) puso en marcha un procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004 el 15 de abril de 2016; se solicitó al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) que evaluara el impacto en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen canagliflozina, que valorara si se trata de un problema de los fármacos de esa clase y que emitiera una recomendación antes del 31 de marzo de 2017 sobre si las autorizaciones de comercialización correspondientes deben mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse y si es necesario adoptar medidas provisionales para garantizar el uso seguro y eficaz de estos medicamentos.

El 2 de mayo de 2016 se distribuyó una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar a dicho colectivo de que se había observado una incidencia dos veces mayor de amputaciones de miembros inferiores (principalmente de dedos de los pies) en un ensayo clínico de canagliflozina; además, se destacó la necesidad de asesorar a los pacientes acerca de la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies. En la comunicación también se pedía a los profesionales sanitarios que valorasen suspender el tratamiento en los pacientes que presentasen acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación.

Por otro lado, el PRAC consideró que no podía descartarse un efecto de clase, ya que todos los inhibidores del SGLT2 comparten un mismo mecanismo de acción, que se desconoce el posible mecanismo que conduce al aumento del riesgo de amputación y que, por el momento, no se ha identificado una causa subyacente específica de los medicamentos que contienen canagliflozina. En consecuencia, el 6 de julio de 2016, la CE solicitó que se ampliase el procedimiento actual para incluir todos los productos autorizados de la clase de los inhibidores del SGLT2.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Una vez valorados todos los datos disponibles, el PRAC determinó que el creciente número de datos sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirmaba el mayor riesgo de amputación de la canagliflozina; es improbable que la diferencia en el riesgo de amputación observada con la canagliflozina en comparación con el placebo sea un hallazgo casual. El PRAC también consideró que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos.

El PRAC también dictaminó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a otros productos de su clase. Todos los fármacos de esta clase tienen el mismo modo de acción y no se ha confirmado la existencia de un mecanismo subyacente que sea específico de la canagliflozina. Por tanto, todavía no está claro el mecanismo de acción que permitiría averiguar qué pacientes están en riesgo.

El PRAC señaló que, hasta el momento, el aumento del riesgo de amputación se ha observado únicamente con la canagliflozina, pero todavía está en marcha un amplio estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina; además, en el extenso estudio de resultados cardiovasculares realizado con empagliflozina (EMPA-REG) que ya ha finalizado no se hizo un registro sistemático de las amputaciones. Así, en estos momentos no es posible determinar si el aumento del riesgo de amputación es o no un efecto de clase.

Por tanto, una vez valorados todos los datos presentados, y a la vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos indicados anteriormente sigue siendo positiva, pero consideró necesario introducir cambios en la información sobre el producto de todos los inhibidores del SGLT2 autorizados para añadir información sobre el riesgo de amputación de miembros inferiores, así como reflejar actividades de farmacovigilancia adicionales en el plan de gestión de riesgos (PGR). Está previsto que los estudios CANVAS y CANVAS-R y los estudios CREDENCE y DECLARE finalicen en 2017 y 2020, respectivamente. El análisis final de estos estudios, después del desenmascaramiento, proporcionará más información sobre la relación riesgo/beneficio de los inhibidores del SGLT2, en especial del riesgo de amputación de miembros inferiores.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para los productos enumerados en el Anexo A;
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización en relación con el riesgo de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) para la diabetes mellitus de tipo 2;
- El PRAC consideró que los datos disponibles sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirman que el tratamiento con canagliflozina puede contribuir al aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores, principalmente de los dedos de los pies;
- El PRAC también señaló que aún no se conoce un mecanismo de acción que permita saber qué pacientes están en riesgo;
- El PRAC opinó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a los otros productos de su clase;
- El PRAC indicó que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos sobre estos acontecimientos;
- Por lo tanto, el PRAC consideró que el riesgo podría constituir un posible efecto de clase;

- Dado que no se pudieron identificar factores de riesgo específicos aparte de los factores de riesgo de amputación generales que pueden contribuir a este tipo de acontecimientos, el PRAC recomendó que se asesorara a los pacientes en el cuidado preventivo periódico de los pies y el mantenimiento de una hidratación adecuada como consejos generales para evitar la amputación;
- Por tanto, el PRAC consideró que el riesgo de amputación de miembros inferiores se debería incluir en la información sobre el producto de todos los medicamentos enumerados en el Anexo A, con una advertencia destacada sobre la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies dirigida a los profesionales sanitarios y los pacientes. La advertencia para la canagliflozina incluye también información de que, ante la aparición de acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación, debe valorarse la suspensión el tratamiento. En el caso de la canagliflozina, se han incluido también las amputaciones de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) como reacción adversa en la información sobre el producto;
- El PRAC también consideró necesario recopilar información complementaria sobre las amputaciones a través de cuadernos de recogida de datos (CRD) adecuados en los ensayos clínicos, cuestionarios de seguimiento para los casos aparecidos después de la comercialización, el uso de listas comunes de términos preferentes (PT) del MedDRA para los acontecimientos que pueden desembocar en una amputación y la realización de metanálisis apropiados de grandes estudios, incluidos los estudios de resultados cardiovasculares. Deben actualizarse en consecuencia todos los PGR mediante la correspondiente modificación, que se presentará, como máximo, un mes después de la decisión de la Comisión Europea;

El PRAC concluyó, por consiguiente, que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2 señalados en el Anexo A continúa siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las actividades de farmacovigilancia complementarias que deben reflejarse en el plan de gestión de riesgos.

Por tanto, el PRAC recomendó modificar las condiciones de la autorización de comercialización de los medicamentos enumerados anteriormente a los que se hace referencia en el Anexo A, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Conclusiones generales

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda modificar las condiciones de la autorización de comercialización de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy.