

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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco amarillento, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S5» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «850» en la otra (longitud del comprimido: 19,2 mm, anchura del comprimido: 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pardusco, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S5» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «1000» en la otra (longitud del comprimido: 21,1 mm, anchura del comprimido: 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco rosado, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S12» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «850» en la otra (longitud del comprimido: 19,2 mm, anchura del comprimido: 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color morado pardusco oscuro, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S12» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «1000» en la otra (longitud del comprimido: 21,1 mm, anchura del comprimido: 9,7 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Synjardy está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio:

- en pacientes no suficientemente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola
- en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la diabetes en pacientes no suficientemente controlados con metformina y estos medicamentos
- en pacientes que ya se estén tratando con la combinación de empagliflozina y metformina en comprimidos separados

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en el 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

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. La dosis debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, usando la dosis diaria recomendada de 10 mg o 25 mg de empagliflozina y sin superar la dosis diaria máxima recomendada de metformina.

Para pacientes no suficientemente controlados con metformina (ya sea sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes)

En pacientes no suficientemente controlados con metformina sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, la dosis inicial recomendada de Synjardy debe ser de 5 mg de empagliflozina dos veces al día (dosis diaria de 10 mg) y la dosis de metformina debe ser similar a la dosis que ya esté tomando. En los pacientes que toleren una dosis diaria total de 10 mg de empagliflozina y necesiten un control glucémico más estrecho, la dosis puede aumentarse a una dosis diaria total de 25 mg de empagliflozina.

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

Para pacientes que ya estén tomando empagliflozina y metformina en comprimidos distintos

Los pacientes que ya estén tomando empagliflozina (10mg o 25mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian a Synjardy deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y metformina que ya estén tomando, o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina.

Para las diferentes dosis de metformina, Synjardy está disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 850 mg de hidrocloreto de metformina, 5 mg de empagliflozina más 1.000 mg de hidrocloreto de metformina, 12,5 mg de empagliflozina más 850 mg hidrocloreto de metformina y 12,5 mg de empagliflozina más 1.000 mg de hidrocloreto de metformina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Synjardy, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Empagliflozina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es de 25 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se debe iniciar la administración de empagliflozina. La dosis se debe ajustar o mantener a una dosis máxima diaria de 10 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda la administración de empagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda la administración de empagliflozina.

Insuficiencia hepática

Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia glucémica de la empagliflozina. Como la metformina se excreta por los riñones y los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidades de presentar una disminución de la función renal, Synjardy se debe utilizar con precaución en estos pacientes. La monitorización de la función renal es necesaria para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.3 y 4.4). En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica con la empagliflozina es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Synjardy en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 0 y 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Synjardy debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar la dieta de bajo contenido energético.

Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No obstante, no debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo. En este caso, la dosis olvidada debe omitirse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.

- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como por ejemplo: deshidratación, infección grave o shock.
- Enfermedad que pueda producir hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de enfermedad crónica), como por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Synjardy no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales, en ensayos clínicos y durante la postcomercialización 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 de los niveles 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 por enfermedades médicas agudas graves. 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 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 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 los ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Acidosis láctica

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

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. Synjardy está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal ver sección 4.3.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipoxia y de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable se puede usar Synjardy con una monitorización regular de la función cardíaca y renal. Synjardy está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable debido al componente metformina (ver sección 4.3).

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.

Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Riesgo de hipovolemia

En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, 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 supervisión de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en pacientes que reciben Synjardy. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Synjardy 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 superior en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg con tratamiento de base con metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo o empagliflozina 25 mg con tratamiento de base con metformina (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 comparado con placebo. Sin embargo, en el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento.

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.

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. 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 en esta población (ver sección 4.2).

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 Synjardy presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de dosis múltiples de empagliflozina y metformina no altera de forma significativa la farmacocinética ni de la empagliflozina ni de la metformina en individuos sanos.

No se han realizado estudios de interacciones con Synjardy. A continuación se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales.

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Como Synjardy contiene 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. Se debe evitar la medicación concomitante con inductores de las enzimas UGT 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 que 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 a 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 hidroclortiazida.

Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos

De acuerdo 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 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. De acuerdo a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con medicamentos 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 ramipiril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medicamentos catiónicos

Las sustancias catiónicas que se eliminan mediante secreción tubular renal (p.ej. la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal.

Medios de contraste yodados

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

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

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihyperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se suspenda.

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 metformina (ver secciones 4.2 y 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de este medicamento o 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. Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios realizados en animales con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina en monoterapia solo han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis más altas de metformina (ver sección 5.3).

Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con este medicamento, sino que se utilice insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos en niños/recién nacidos lactantes de mujeres tratadas con este medicamento. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna. Los datos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina y la metformina se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes.

Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento o de la empagliflozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales con empagliflozina y metformina 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 Synjardy 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 Synjardy se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se trataron un total de 12.245 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina como tratamiento adicional a metformina, de los cuales, 8.199 se trataron con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina ya sea sola o añadida a una sulfonilurea, pioglitazona o insulina.

Ensayos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron a 3.456 pacientes, de los cuales 1.271 recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina y 1.259 recibieron empagliflozina 25 mg como tratamiento

adicional a metformina. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron hipoglucemia en combinación con insulina y/o una sulfonilurea, infecciones del tracto urinario, infecciones del aparato genital y aumento de la micción (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas). No se identificaron reacciones adversas adicionales en los ensayos clínicos con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales.

Tabla de reacciones adversas

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 2: Reacciones adversas notificadas en los ensayos controlados con placebo

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infecciones del tracto urinario ^{1,2}			
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹	Sed ²		Cetoacidosis diabética ^{a, b}	Acidosis láctica ³ Déficit de vitamina B12 ^{3,4}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Alteraciones del gusto ³			
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipovolemia ^{1,2}		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Síntomas gastrointestinales ^{3,5}				
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Anomalías en las pruebas de la función hepática ³ Hepatitis ³
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito (generalizado) ^{2,3}			Eritema ³ Urticaria ³
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Aumento de la micción ^{1,2}	Disuria ²		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de los lípidos en suero ^{2,c}	Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento del hematocrito ^{2,d}		

¹Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional

² Reacciones adversas identificadas con empagliflozina en monoterapia

³ Reacciones adversas identificadas con metformina en monoterapia

⁴ El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de la vitamina B12 que, en muy raras ocasiones, puede dar lugar a un déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (por ejemplo, anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito se producen más frecuentemente al inicio del tratamiento y desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos.

^a derivados de la experiencia postcomercialización

^b ver sección 4.4

^c los incrementos porcentuales medios respecto al valor basal para empagliflozina 10 mg y 25 mg frente a placebo, respectivamente, fueron del 5,0 % y 5,2 % frente al 3,7 % para el colesterol total; del 4,6 % y 2,7 % frente al -0,5 % para el colesterol HDL; del 9,1 % y 8,7 % frente al 7,8 % para el colesterol LDL; y del 5,4 % y 10,8 % frente al 12,1 % para los triglicéridos.

^d los cambios medios en el hematocrito respecto al valor basal fueron del 3,6 % y del 4,0 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, comparado con 0 % 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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios correspondientes y fue similar en el caso de la empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina, como tratamiento adicional a linagliptina y metformina 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, como asociado al tratamiento de referencia. Se observó un aumento de la frecuencia cuando la empagliflozina se administró como tratamiento adicional a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 % y placebo: 8,4 %), o como tratamiento adicional a metformina e insulina (empagliflozina 10 mg: 31,3 %, empagliflozina 25 mg: 36,2 % y placebo: 34,7 %).

Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia)

La frecuencia global de pacientes con acontecimientos hipoglucémicos graves fue baja (< 1 %) y similar en el caso de la empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina 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, como asociado al tratamiento de referencia. Se produjeron acontecimientos hipoglucémicos graves en el 0,5 %, el 0 % y el 0,5 % de los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg y placebo respectivamente cuando se utilizaron como tratamiento adicional a metformina e insulina. Ningún paciente presentó acontecimientos hipoglucémicos graves en la combinación con metformina y una sulfonilurea y como tratamiento adicional a linagliptina y metformina.

Infecciones del tracto urinario

La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue mayor en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (8,8 %) en comparación con los que recibieron empagliflozina 25 mg (6,6 %) o placebo (7,8 %). 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 a la del placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina 10 mg comparado con placebo en pacientes mujeres, pero esto no ocurrió para empagliflozina 25 mg. La frecuencia de las infecciones del tracto urinario fue baja en el caso de los pacientes varones y estuvo equilibrada en todos los grupos de tratamiento.

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 metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (4,0 %) y empagliflozina 25 mg (3,9 %) que en los que recibieron placebo (1,3 %) y se notificaron con más frecuencia pacientes mujeres tratadas con empagliflozina comparado con placebo. La diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes varones. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada y ninguna tuvo una intensidad grave.

Aumento de la micción

Como cabe esperar del mecanismo de acción, el aumento de la micción (evaluado mediante una búsqueda de los términos predefinidos, incluyendo polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (3,0 %) y empagliflozina 25 mg (2,9 %) comparado con placebo (1,4 %) como tratamiento adicional a metformina. 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 %).

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) en pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina fue baja: 0,6 % en el caso de empagliflozina 10 mg, 0,3 % en el caso de empagliflozina 25 mg y 0,1 % en el caso del placebo. El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, que podría afectar al estado de hidratación de los pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes ≥ 75 años de edad, los episodios de hipovolemia se han notificado en un único paciente tratado con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina.

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 como tratamiento adicional a metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; disminución de la tasa filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

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

Empagliflozina

En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis diaria máxima 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.

Metformina

No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una sobredosis elevada de metformina o los riesgos concomitantes pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un hospital.

Tratamiento

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD20

Mecanismo de acción

Synjardy combina dos medicamentos hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y el hidrocloreuro de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

Empagliflozina

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC_{50} 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 selectiva 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, lo 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 en el tratamiento con empagliflozina 25 mg. 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 leve 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.

Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes que tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no provoca hipoglucemia.

La metformina puede actuar por 3 mecanismos:

- por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis,
- en el músculo, aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa,
- y retrasando la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUTs) conocidos hasta ahora.

En los humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio y largo plazo: la metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

En 9 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y con tratamiento activo de al menos 24 semanas de duración, se han evaluado la eficacia glucémica y los resultados cardiovasculares en un total de 10.366 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 2.950 recibieron empagliflozina 10 mg y 3.701 recibieron empagliflozina 25 mg como tratamiento adicional a metformina. De éstos, 266 o 264 pacientes se trataron con empagliflozina 10 mg o 25 mg como tratamiento en combinación con metformina e insulina, respectivamente.

El tratamiento con empagliflozina en combinación con metformina, con o sin otros medicamentos antidiabéticos (pioglitazona, una sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina) proporcionó mejoras clínicamente significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas (GPA), el peso corporal y la 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. En pacientes de 75 años de edad o mayores, se observaron reducciones numéricamente más bajas en la HbA1c con el tratamiento con empagliflozina. Se asoció un nivel basal más alto de HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Además, empagliflozina asociada al tratamiento de referencia redujo la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Empagliflozina como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, pioglitazona

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

Tratamiento adicional a metformina^a			
	Placebo	Empagliflozina	
		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 con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacientes (%) que alcanzan 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 con 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 con placebo ¹ (IC del 95 %)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Tratamiento adicional a metformina y una sulfonilurea^a			
	Placebo	Empagliflozina	
		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 con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacientes (%) que alcanzan 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 con 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 con placebo ¹ (IC del 95 %)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Tratamiento adicional a pioglitazona + metformina^b			
	Placebo	Empagliflozina	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Valor basal (media)	8,15	8,07	8,10
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pacientes (%) que alcanzan un valor de HbA1c < 7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 %²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Peso corporal (kg)			
Valor basal (media)	79,45	79,44	80,98
Cambio respecto al valor basal ¹	0,40	-1,74	-1,59
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
PAS (mm Hg)^{2,3}			
Valor basal (media)	125,5	126,3	126,3
Cambio respecto al valor basal ¹	0,8	-3,5	-3,3
Diferencia con placebo ¹ (IC del 95 %)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

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

^b Análisis de subgrupos para pacientes con un tratamiento de base adicional con metformina (FAS, LOCF)

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² No evaluado en cuanto a significación estadística como parte del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

³ LOCF, valores censurados estadísticamente después del rescate antihipertensivo

* valor $p < 0,0001$

** valor $p < 0,01$

Empagliflozina 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 mg ^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 ambas empagliflozina 10 mg y 25 mg dio lugar a reducciones estadísticamente significativas (p < 0,0001) en la HbA1c y en el peso corporal comparado con placebo (Tabla 5). Además, dio lugar a reducciones clínicamente significativas en la GPA y en la presión arterial sistólica y diastólica comparado con placebo.

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

Tratamiento adicional a metformina y linagliptina 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozina⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valor basal (media)	7,96	7,97	7,97
Cambio respecto al valor basal ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferencia con placebo (IC del 95 %)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacientes (%) que alcanzan un valor de HbA1c <7 % con un valor basal de HbA1c ≥7 %²			
N	106	109	110
Peso corporal (kg)³			
Valor basal (media)	82,3	88,4	84,4
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferencia con placebo (IC del 95 %)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
PAS (mm Hg)⁴			
Valor basal (media)	130,1	130,4	131,0
Cambio respecto al valor basal ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferencia con 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 en cuanto a significación estadística; no forma parte del procedimiento de prueba secuencial para las variables secundarias

³ El modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) en el GAC (CO) incluyó 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 peso basal.

⁴ El modelo MMRM incluyó la PAS basal y la HbA1c basal como covariable(s) lineal(es), y la TFGe basal, región geográfica, tratamiento, visita 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 tratamiento de base de metformina

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 tratamiento de base de metformina

* Valor de p <0,0001

En un subgrupo pre-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) comparado con placebo.

Datos de empagliflozina de 24 meses, como tratamiento adicional 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 como tratamiento adicional 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 alcanzan 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)³		
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 No evaluado en cuanto a significación estadística como parte del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

³ 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 adicional a insulina

Empagliflozina como tratamiento adicional a dosis diarias múltiples de insulina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la empagliflozina como tratamiento adicional a dosis diarias múltiples de insulina con 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 comparado con placebo (Tabla 7).

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

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

	Placebo	Empagliflozina	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) en la semana 18^a			
Valor basal (media)	8,29	8,42	8,29
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) en la semana 52^b			
Valor basal (media)	8,26	8,43	8,38
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pacientes (%) que alcanzan un valor de la HbA1c < 7 % con un valor basal de la HbA1c ≥ 7 % en la semana 52^{b,2}	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Dosis de insulina (UI/día) en la semana 52^{b,3}			
Valor basal (media)	91,01	91,77	90,22
Cambio respecto al valor basal ¹	12,84	0,22	-2,25
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Peso corporal (kg) en la semana 52^b			
Valor basal (media)	97,78	98,86	94,93
Cambio respecto al valor basal ¹	0,42	-2,47	-1,94
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Análisis de subgrupos para pacientes con un tratamiento de base adicional con metformina (FAS, LOCF)

^b Análisis de subgrupos para pacientes con un tratamiento de base adicional con metformina (pacientes que completaron el estudio de la población por protocolo (PPS), LOCF)

¹ Media ajustada respecto al valor basal

² No evaluado en cuanto a significación estadística como parte del procedimiento de prueba confirmatorio secuencial

³ 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 $p \leq 0,0005$

** valor $p < 0,005$

Empagliflozina como tratamiento adicional a insulina basal

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la empagliflozina como tratamiento adicional a insulina basal con tratamiento concomitante con metformina 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, la empagliflozina presentó una mejora estadísticamente significativa en la HbA1c. Una proporción mayor de pacientes tratados con empagliflozina y con un valor basal de la HbA1c $\geq 7,0\%$ lograron el valor objetivo de la HbA1c de < 7 % comparado con placebo (Tabla 8).

En la semana 78, se mantuvieron la disminución de la HbA1c y el ahorro de insulina debido a la empagliflozina. Además, la 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 adicional a insulina basal con metformina^a

	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) en la semana 18			
Valor basal (media)	8,02	8,21	8,35
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) en la semana 78			
Valor basal (media)	8,03	8,24	8,29
Cambio respecto al valor basal ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Dosis de insulina basal (UI/día) en la semana 78			
Valor basal (media)	49,61	47,25	49,37
Cambio respecto al valor basal ¹	4,14	-2,07	-0,28
Diferencia con placebo ¹ (IC del 97,5 %)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Análisis de subgrupos del grupo completo de análisis (FAS) para pacientes con un tratamiento de base adicional con metformina: 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 $p \leq 0,025$

Empagliflozina y linagliptina como tratamiento adicional a metformina

En un ensayo doble ciego realizado en pacientes con un control glucémico inadecuado, el tratamiento de 24 semanas con dosis de ambas empagliflozina más linagliptina como tratamiento adicional a metformina provocó reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en la HbA1c (cambio respecto al valor basal de -1,08 % en el caso de empagliflozina 10 mg más linagliptina 5 mg, -1,19 % en el caso de empagliflozina 25 mg más linagliptina 5 mg, -0,70 % en el caso de linagliptina 5 mg). En comparación con linagliptina 5 mg, las dos dosis de empagliflozina más linagliptina 5 mg provocaron reducciones estadísticamente significativas de la GPA y la presión arterial. Las dos dosis provocaron reducciones estadísticamente significativas similares del peso corporal, expresado en kg y como porcentaje de cambio. Una proporción mayor de pacientes con un valor basal de la HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina más linagliptina lograron el valor objetivo de la HbA1c de < 7 % en

comparación con linagliptina 5 mg. Las reducciones clínicamente significativas de la HbA1c se mantuvieron durante 52 semanas.

Empagliflozina dos veces al día frente a una vez al día como tratamiento adicional a metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la empagliflozina dos veces al día frente a una vez al día (dosis diaria de 10 mg y 25 mg) como tratamiento adicional en pacientes con un control glucémico suficiente que estaban recibiendo metformina en monoterapia en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 16 semanas de duración. Todos los tratamientos con empagliflozina provocaron reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c con respecto al valor basal (media total del 7,8 %) después de 16 semanas de tratamiento comparado con placebo. Las pautas posológicas de empagliflozina dos veces al día con un tratamiento de base con metformina provocaron reducciones similares en la HbA1c a las pautas posológicas de una vez al día, con una diferencia del tratamiento en las reducciones de la HbA1c respecto al valor basal hasta la semana 16 del -0,02 % (IC del 95 %, -0,16, 0,13) en el caso de empagliflozina 5 mg dos veces al día frente a 10 mg una vez al día, y del -0,11 % (IC del 95 %, -0,26, 0,03) en el caso de empagliflozina 12,5 mg dos veces al día frente a 25 mg una vez al día.

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 9).

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 9: 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

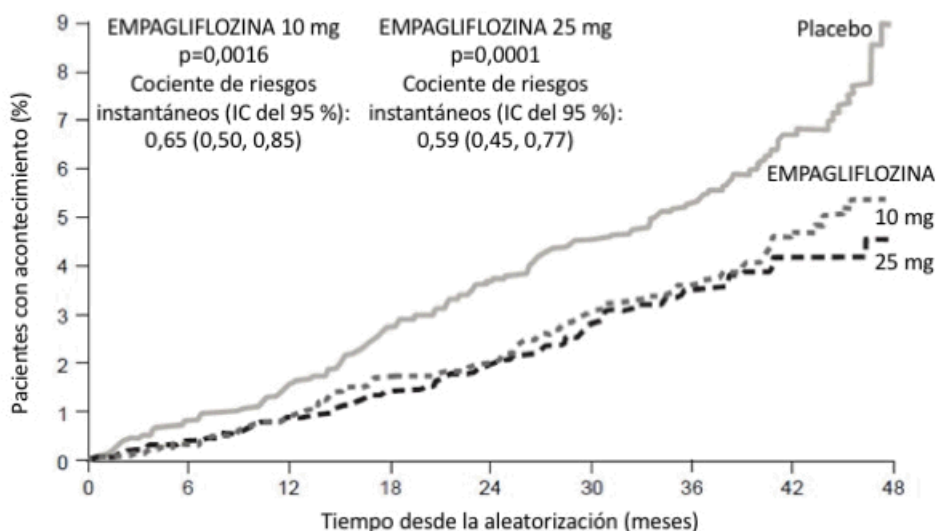
^a Conjunto tratado (CT), es decir, pacientes que han recibido al menos una dosis del medicamento del estudio

^b Dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg

* Puesto que los datos del ensayo se incluyeron en un análisis intermedio, 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



N.º en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48
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 posprandial a las 2 horas

El tratamiento con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina o metformina más una sulfonilurea provocó una mejora clínicamente significativa de la glucosa posprandial a las 2 horas (prueba de tolerancia a la glucosa) a las 24 semanas (tratamiento adicional a metformina: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozina 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozina 25 mg: -44,6 mg/dl, tratamiento adicional a metformina más 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 de la HbA1c $\geq 9\%$

En un análisis preespecificado de individuos con un valor basal de la HbA1c $\geq 9,0\%$, el tratamiento con empagliflozina 10 mg o 25 mg como tratamiento adicional a metformina provocó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 (cambio medio ajustado respecto al valor basal de -1,49 % en el caso de empagliflozina 25 mg, -1,40 % en el caso de empagliflozina 10 mg y -0,44 % en el caso del placebo).

Peso corporal

En un análisis conjunto preespecificado de 4 ensayos controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina (donde el 68 % de todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento de base con metformina) provocó una reducción del peso corporal comparado con placebo en la semana 24 (-2,04 kg en el caso de empagliflozina 10 mg, -2,26 kg en el caso de empagliflozina 25 mg y -0,24 kg en el caso del placebo), que se mantuvo hasta la semana 52 (-1,96 kg en el caso de empagliflozina 10 mg, -2,25 kg en el caso de empagliflozina 25 mg y -0,16 kg en el caso de del placebo).

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 10). El tratamiento con empagliflozina provocó reducciones en la PAS y PAD en posición sentada.

Tabla 10: 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	Empagliflozina	
		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 con placebo ¹ (IC del 95 %) ²		-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 con 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 con 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 preespecificado de 4 ensayos controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina (donde el 68 % de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base con metformina) provocó una reducción de la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg: -3,9 mm Hg; empagliflozina 25 mg: -4,3 mm Hg) comparado 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) comparado con placebo (-0,5 mm Hg) en la semana 24 y esta reducción se mantuvo hasta la semana 52.

Metformina

El estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola demostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1000 paciente-años) frente a dieta sola (43,3 acontecimientos/1000 paciente-años), $p = 0,0023$, y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1000 paciente-años), $p = 0,0034$,

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina: 7,5 acontecimientos/1000 paciente-años, dieta sola: 12,7 acontecimientos/1000 paciente-años, $p = 0,017$,
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina: 13,5 acontecimientos/1000 paciente-años frente a dieta sola: 20,6 acontecimientos/1000 paciente-años, ($p = 0,011$) y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia: 18,9 acontecimientos/1000 paciente-años ($p = 0,021$),
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina: 11 acontecimientos/1000 paciente-años, dieta sola: 18 acontecimientos/1000 paciente-años, ($p = 0,01$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Synjardy en todos los grupos de la población pediátrica con diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Synjardy

Los resultados de los estudios de bioequivalencia realizados en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de Synjardy (empagliflozina/hidrocloruro de metformina) 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1.000 mg son bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis correspondientes de empagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

La administración de empagliflozina/metformina 12,5 mg/1.000 mg junto con alimentos dio lugar a una disminución del 9 % en el AUC y a una disminución del 28 % en la C_{max} de la empagliflozina, en comparación con la administración en ayunas. En el caso de la metformina, el AUC disminuyó en un 12 % y la C_{max} disminuyó en un 26 % en comparación con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de la empagliflozina y la metformina no se considera clínicamente relevante. No obstante, puesto que se recomienda administrar la metformina con las comidas, también se propone administrar Synjardy con alimentos.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de Synjardy.

Empagliflozina

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.

Se comparó la farmacocinética de 5 mg de la empagliflozina dos veces al día y 10 mg de empagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La exposición global (AUC_{ss}) de la empagliflozina durante un período de 24 horas con la administración de empagliflozina 5 mg dos veces al día fue similar a la administración de empagliflozina 10 mg una vez al día. Tal como se esperaba, la administración de empagliflozina 5 mg dos veces al día dio lugar a una C_{max} más baja y a unas

concentraciones plasmáticas mínimas de empagliflozina más altas (C_{\min}) en comparación con empagliflozina 10 mg una vez al día.

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. Se obtuvieron resultados similares cuando los comprimidos combinados de Synjardy (empagliflozina/metformina) se administraron con una comida rica en grasas y alta en calorías.

Distribución

De acuerdo 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 [^{14}C]-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 la empagliflozina en el plasma humano, tal como se define mediante al menos el 10 % del material total relacionado con el fármaco, y los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (2-, 3- y 6-O glucurónido). Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

De acuerdo 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 [^{14}C]-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 (aclaramiento de creatinina < 30-< 90 ml/min) 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 individuos 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 aclaramiento de creatinina, 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.

Metformina

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, se alcanza el t_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg u 850 mg de hidrocloreuro de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %. Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas recomendadas de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y son generalmente inferiores a 1 microgramo/ml. En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina (C_{max}) no sobrepasaron los 5 microgramos/ml, ni siquiera a las dosis máximas.

Los alimentos retrasan ligeramente y disminuyen el grado de absorción de la metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg de hidrocloreuro de metformina, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta reducción.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se difunde por los eritrocitos. La concentración sanguínea máxima es menor que la concentración plasmática máxima y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución (Vd) medio osciló entre 63 y 276 l.

Biotransformación

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina mediante filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatinina y, por tanto, la semivida de eliminación se prolonga, lo que da lugar a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Estudio de dosis única: tras dosis únicas de 500 mg de hidrocloreto de metformina los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio de dosis múltiples: tras dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron en aproximadamente un 33 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Puesto que la dosis se ajusta individualmente en base al control glucémico, este hecho posee relevancia clínica limitada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Empagliflozina y metformina

Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas durante un máximo de 13 semanas con la combinación de empagliflozina y metformina y no se observaron órganos diana adicionales cuando se comparó con empagliflozina o metformina en monoterapia. Algunas respuestas aumentaron con el tratamiento combinado, como efectos en la fisiología renal, el equilibrio electrolítico y el estado ácido-base. No obstante, solo la hipocloremia se consideró adversa a exposiciones de aproximadamente 9 y 3 veces la exposición clínica del AUC a la dosis máxima recomendada de empagliflozina y metformina, respectivamente.

Un estudio de desarrollo embrionario en ratas embarazadas no indicó efecto teratogénico atribuido a la administración conjunta de empagliflozina y metformina a exposiciones de aproximadamente 14 veces la exposición clínica del AUC de la empagliflozina asociada a la dosis más alta, y 4 veces la exposición clínica del AUC de la metformina asociada a la dosis de 2.000 mg.

Empagliflozina

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 carcinogénesis 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.

Metformina

Los datos de los estudios preclínicos para metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción. A niveles de dosis de 500 mg/kg/día administrados a ratas Wistar Hannover, asociados a 7 veces la dosis humana máxima recomendada de metformina, se observó teratogénesis de la metformina, que se manifestó principalmente como un aumento del número de malformaciones esqueléticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz

Copovidona (valor K nominalmente 28)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Synjardy
12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz

Copovidona (valor K nominalmente 28)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (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/PVDC/aluminio.

Tamaños de envase de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 120 (2 envases de 60 x 1), 180 (2 envases de 90 x 1) y 200 (2 envases de 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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1003/001
EU/1/15/1003/002
EU/1/15/1003/003
EU/1/15/1003/004
EU/1/15/1003/005
EU/1/15/1003/037
EU/1/15/1003/006
EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013
EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039
EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

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

Fecha de la primera autorización: 27 de mayo de 2015

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
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 (IPS)

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 publicados 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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/001 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/002 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/003 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/004 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/005 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/037 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/006 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos
empagliflozina/ metformina HCl

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASES MÚLTIPLES - ESTUCHE INTERMEDIO SIN BLUE BOX - 5 mg/850 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

90 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ETIQUETA EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES - INCLUYENDO LA BLUE BOX -
5 mg/850 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 60 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 5 mg/850 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 QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/010 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/011 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/012 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/013 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/014 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/038 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/015 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 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

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos
empagliflozina/ metformina HCl

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASES MÚLTIPLES - ESTUCHE INTERMEDIO SIN BLUE BOX - 5 mg/1.000 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

90 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ETIQUETA EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES - INCLUYENDO LA BLUE BOX -
5 mg/1.000 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 60 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 5 mg/1.000 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 QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/019 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/020 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/021 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/022 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/023 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/039 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/024 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 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

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos
empagliflozina/ metformina HCl

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASES MÚLTIPLES - ESTUCHE INTERMEDIO SIN BLUE BOX - 12,5 mg/850 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

90 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ETIQUETA EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES - INCLUYENDO LA BLUE BOX -
12,5 mg/850 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 60 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/850 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 QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/028 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/029 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/030 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/031 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/032 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/040 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/033 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 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

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos
empagliflozina/ metformina HCl

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASES MÚLTIPLES - ESTUCHE INTERMEDIO SIN BLUE BOX - 12,5 mg/1.000 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

90 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ETIQUETA EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES - INCLUYENDO LA BLUE BOX -
12,5 mg/1.000 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 60 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 90 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple que contiene 2 envases, cada uno contiene 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Synjardy 12,5 mg/1.000 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:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
Empagliflozina/hidrocloruro de metformina

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

1. Qué es Synjardy y para qué se utiliza

Synjardy es un medicamento para la diabetes que contiene dos principios activos llamados empagliflozina y metformina.

- La empagliflozina actúa bloqueando una proteína en los riñones llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El SGLT2 evita que la glucosa (el azúcar presente en la sangre) se pierda 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 presente en la sangre, el sodio (sal) y el agua se eliminen a través de la orina. Por tanto, se reducen los niveles de glucosa en sangre, que son demasiado altos debido a su diabetes tipo 2.
- La metformina actúa de forma distinta para reducir los niveles de glucosa en sangre, principalmente bloqueando la producción de glucosa en el hígado.
- Synjardy se añade a la dieta y al ejercicio para tratar la diabetes tipo 2 en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) que no pueden controlarse añadiendo metformina sola o metformina con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
- Synjardy también se puede combinar 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.

Además, Synjardy se puede utilizar como alternativa a la toma de empagliflozina y metformina como comprimidos separados. Para evitar una sobredosis, no siga tomando los comprimidos separados de empagliflozina y metformina si está tomando este medicamento.

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 que 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 Synjardy

No tome Synjardy:

- si es alérgico a la empagliflozina, a la metformina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene una reducción grave de la función renal
- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver “Riesgo de acidosis láctica” a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas “cuerpos cetónicos” se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual;
- si ha tenido un precoma diabético;
- si tiene una infección grave como una infección que afecte al pulmón o al sistema bronquial, o al riñón. Las infecciones graves pueden conducir a problemas de riñón, lo que le puede poner en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver “Advertencias y precauciones”);
- si ha perdido una gran cantidad de agua del cuerpo (deshidratación), por ejemplo, debido a una diarrea grave o de larga duración, o si ha vomitado varias veces seguidas. La deshidratación puede conducir a problemas de riñón, lo que le puede poner en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver “Advertencias y precauciones”);
- si se le trata para la insuficiencia cardíaca aguda o ha sufrido recientemente un ataque al corazón, tiene problemas graves de circulación (como “shock”) o dificultades para respirar. Esto puede conducir a una falta de suministro de oxígeno a los tejidos, lo que le puede poner en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver “Advertencias y precauciones”);
- si tiene problemas de hígado;
- si bebe alcohol en exceso, ya sea cada día o sólo de vez en cuando (ver sección “Toma de Synjardy con alcohol”).

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 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 Synjardy;
- si tiene una infección grave en el riñón o en el tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar Synjardy hasta que se recupere;

Riesgo de acidosis láctica

Synjardy puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Synjardy durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Synjardy y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Synjardy mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Synjardy y cuándo reiniciarlo.

Durante el tratamiento con Synjardy, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

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

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

Otros medicamentos y Synjardy

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Synjardy antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Synjardy y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Synjardy. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos), dado que Synjardy puede aumentar el riesgo de perder demasiado líquido. Su médico le puede pedir que deje de tomar Synjardy. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquido de su cuerpo se incluyen en la sección 4 “Posibles efectos adversos”.
- 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).
- cimetidina, un medicamento utilizado para tratar problemas de estómago.
- broncodilatadores (agonistas beta-2), que se utilizan para tratar el asma.
- corticoesteroides (administrados por vía oral, inyectados o inhalados), que se utilizan para tratar la inflamación en enfermedades como el asma y la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib)
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II)
- medicamentos que contienen alcohol (ver sección “Toma de Synjardy con alcohol”).
- medios de contraste yodados (medicamentos utilizados durante una radiografía; ver sección 2, “Advertencias y precauciones”).

Toma de Synjardy con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Synjardy ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

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 tome Synjardy si está embarazada. Se desconoce si este medicamento es perjudicial para el feto.

La metformina pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la empagliflozina pasa a la leche materna. No tome Synjardy si está dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Synjardy 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 Synjardy.

3. Cómo tomar Synjardy

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 de Synjardy varía dependiendo de su estado y de las dosis de medicamentos para la diabetes que esté tomando en la actualidad. Su médico le ajustará la dosis según sea necesario y le indicará exactamente qué concentración del medicamento debe tomar.

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. Normalmente, su médico iniciará el tratamiento con Synjardy recetando la concentración de comprimido que proporcione la misma dosis de metformina que ya está tomando (850 mg o 1.000 mg dos veces al día), y la dosis más baja de empagliflozina (5 mg dos veces al día). Si ya está tomando los dos medicamentos por separado, su médico iniciará el tratamiento con los comprimidos de Synjardy que le proporcionen la misma cantidad de ambos. Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor.

Toma de este medicamento

- Trague el comprimido entero con agua.
- Tome los comprimidos con alimentos para reducir la probabilidad de sufrir molestias en el estómago.
- Tome el comprimido dos veces al día por vía oral.

Su médico puede recetarle Synjardy 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. Su médico puede tener que ajustarle las dosis para controlar sus niveles de glucosa en sangre.

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 Synjardy.

Si toma más Synjardy del que debe

Si toma más comprimidos de Synjardy de los que debe puede experimentar acidosis láctica. Los síntomas de la acidosis láctica son no-específicos, como náuseas, vómitos, dolor de estómago con calambres musculares, una sensación de malestar general con cansancio intenso y dificultad para respirar. Otros síntomas son reducción de la temperatura corporal y del latido cardíaco. **Si esto le ocurre, puede que necesite un tratamiento hospitalario inmediato, ya que la acidosis láctica puede llevar al coma. Deje de tomar este medicamento inmediatamente y póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano enseguida (ver sección 2). Lleve consigo el envase del medicamento.**

Si olvidó tomar Synjardy

Si se olvida de una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no se acuerda hasta que sea el momento de tomar la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y vuelva a la pauta habitual. No tome una dosis doble de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con Synjardy

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

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 sufran.

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

Acidosis láctica, se ha observado de forma muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

Synjardy puede causar un efecto adverso muy raro pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”). Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar Synjardy y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede llevar al coma.

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 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 Synjardy.

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 Synjardy 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 Synjardy, pero 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 Synjardy:

Muy frecuentes

- sentirse indispuesto (náuseas), vómitos
- diarrea o dolor de estómago
- pérdida de apetito

Frecuentes

- infección genital por hongos (candidiasis)
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con más frecuencia
- picor (prurito)
- cambios en el gusto de las cosas
- 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)

Muy raras

- disminución de los niveles de vitamina B12 en la sangre
- anomalías en las pruebas de la función hepática, inflamación del hígado (hepatitis)
- enrojecimiento de la piel (eritema) o exantema con picor (ronchas)

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 Synjardy

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 Synjardy

Los principios activos son la empagliflozina y la metformina.

Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Synjardy 5 mg/850 mg contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Synjardy 5 mg/1.000 mg contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Synjardy 12,5 mg/850 mg contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Synjardy 12,5 mg/1.000 mg contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: almidón de maíz, copovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio
- Cubierta pelicular: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E171), talco.
Los comprimidos de Synjardy 5 mg/850 mg y Synjardy 5 mg/1.000 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172). Los comprimidos de Synjardy 12,5 mg/850 mg y Synjardy 12,5 mg/1.000 mg también contienen óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco amarillento, ovalados y biconvexos. Están grabados con la inscripción "S5" y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción "850" en la otra. El comprimido mide 19,2 mm de longitud y 9,4 mm de anchura.

Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo pardusco, ovalados y biconvexos. Están grabados con la inscripción "S5" y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción "1000" en la otra. El comprimido mide 21,1 mm de longitud y 9,7 mm de anchura.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco rosado, ovalados y biconvexos. Están grabados con la inscripción "S12" y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción "850" en la otra. El comprimido mide 19,2 mm de longitud y 9,4 mm de anchura.

Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color morado pardusco oscuro, ovalados y biconvexos. Están grabados con la inscripción "S12" y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción "1000" en la otra. El comprimido mide 21,1 mm de longitud y 9,7 mm de anchura.

Los comprimidos están disponibles en blísters unidos perforados de PVC/PVDC/aluminio. Los tamaños de envase son 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película y los envases múltiples que contienen 120 (2 envases de 60 x 1), 180 (2 envases de 90 x 1) y 200 (2 envases de 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 Ellas A.E.
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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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.