más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina.

- Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina:
Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. 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 (p. ej., inducción por rifampicina o fenitoína) sobre empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Si se debe administrar de forma concomitante un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda vigilar el control de la glucemia para determinar que la respuesta a empagliflozina sea adecuada.
Un estudio de interacción con gemfibrozilo, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba 15 % y el AUC aumentaba 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 del 35 % en el AUC de 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 empagliflozina.
Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos:
Empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Se debe serivar al paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.
En base a los estudios *in vitro*, empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas, administrados de forma conjunta.
Empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que empagliflozina provoque interacciones con principios activos 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 digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.
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 interacciones realizados en voluntarios sanos sugieren que empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

- Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Embarazo
No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales muestran que 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.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de empagliflozina durante el embarazo.

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

Fertilidad
No se han realizado estudios sobre el efecto de empagliflozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de empagliflozina 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 empagliflozina se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
Se evaluó la seguridad de la empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en ensayos clínicos, ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina durante18 a 24 semanas. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina en monoterapia fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina. En los estudios de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida o fracción de eyección preservada, aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2 y fueron tratados con 10 mg de empagliflozina o con placebo. La reacción adversa más frecuente de los estudios fue hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %). El perfil de seguridad global de la empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas.
En los estudios en enfermedad renal crónica, aproximadamente el 44% de los pacientes tenía diabetes tipo 2 y fueron tratados con 10 mg de empagliflozina o con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes en el estudio fueron gota (7,0 % con empagliflozina frente a 8,0 % con placebo) y fracaso renal agudo (2,8 % con empagliflozina frente a 3,5 % con placebo), que se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con el placebo.
El perfil de seguridad global de empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas.

Tabla de reacciones adversas
En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[a] Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis)[a]
	Raras	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)[a]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)[a]
	Frecuentes	Sed
	Poco frecuentes	Cetoacidosis*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito (generalizado) Exantema
	Poco frecuentes	Urticaria Angioedema
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipovolemia[a]
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la micción[a]
	Poco frecuentes	Disuria
	Muy raras	Nefritis tubulointersticial
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de los lípidos en suero[a]
	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre/ disminución de la tasa de filtración glomerular[a] Aumento del hematocrito[a]

[a] ver a continuación para obtener información adicional
* ver advertencias

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Hipoglucemia:
La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como tratamiento de adición a linagliptina y metformina y como asociado al tratamiento de referencia para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales.
Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5 %, empagliflozina 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % a lo largo de un ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg; 39,8 %, empagliflozina 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1 %, empagliflozina 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % durante el ensayo de 52 semanas).
En los estudios de insuficiencia cardíaca, se observó una frecuencia similar de hipoglucemia cuando se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 6,5 %; placebo: 6,7 %).
Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia):
No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales.
Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a a la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 0,5 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 1,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % durante un ensayo de 52 semanas).
En los estudios de insuficiencia cardíaca, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina y con placebo como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 2,2 %; placebo: 1,9 %).
Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales:
La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0 %, empagliflozina 25 mg: 3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada.
En los estudios de insuficiencia cardíaca, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacientes con diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 2,3 %; placebo: 0,8 %) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 1,7 %; placebo: 0,7 %) cuando recibieron tratamiento con empagliflozina en comparación con el placebo.
Aumento de la micción:
El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5 %, empagliflozina 25 mg: 3,3 %) en comparación con placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (<1 %).
En los estudios de insuficiencia cardíaca, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo (empagliflozina 10 mg: 0,9 %; placebo 0,5 %).
Infecciones del tracto urinario:
La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0 % y 7,2 %) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres.
Hipovolemia:
La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,4 %) y con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,3 %) en comparación con placebo (2,1 %).
Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular:
La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento.
De manera uniforme, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: -3 ml/min/1,73 m2). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos. Este fenómeno también se observó en los estudios de insuficiencia cardíaca y de enfermedad renal crónica.
Aumento de los lípidos séricos:
Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empagliflozina 10 mg y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente, fueron: colesterol total, 4,9 % y 5,7 % frente a 3,5 %; colesterol-HDL, 3,3 % y 3,6 % frente a 0,4 %; colesterol-LDL, 9,5 % y 10,0 % frente a 7,5 %; triglicéridos, 9,2 % y 9,9 % frente a 10,5 %.
Aumento del hematocrito:
Los cambios medios del hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 3,4 % y 3,6 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0,1 % para el placebo. En el estudio en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, el hematocrito retornó hacia los valores iniciales después de un periodo de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento.
Población pediátrica:
La reacción adversa más frecuente observada en estudios pediátricos fue la hipoglucemia, con tasas globales más altas en los pacientes tratados con empagliflozina agrupados que en los tratados con placebo (empagliflozina 10 mg y 25 mg, datos agrupados: 23,1 %; placebo: 9,4 %). Ninguna de estas reacciones fue grave ni precisó asistencia.
En general, el perfil de seguridad en niños fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas
En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad.
Empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos.
Tratamiento
En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLINICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 10mg y 25mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADO EN:
FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.
TITULAR:
FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:
Junio de 2024.

EMPA10-25_CR_PROSP_EMA _AUY_02
Fecha de última revisión local: Diciembre/2024

338451A/000

EMADIAN®10
EMADIAN®25
empagliflozina

10 mg - 25 mg

Comprimidos recubiertos - Vía ORAL
Industria Paraguaya
Venta bajo receta profesional

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:
Empagliflozina 10,0000mg
Lactosa
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Opadry blanco
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:
Empagliflozina 25,0000mg
Lactosa
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Opadry blanco
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Fármaco usado en la diabetes. Inhibidor del cotransportador de sodioglucosa de tipo 2 (SGLT2).
Código ATC: A10BK03

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

- En monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia
- Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes

Insuficiencia cardíaca
EMADIAN está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.
Enfermedad renal crónica
EMADIAN está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
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 selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra altamente expresado

en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

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 SLGT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido. En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción de glucosa por la orina aumentó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo continua durante el intervalo de administración de 24 horas. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina se mantuvo al final del periodo de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina dio lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de 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, incluyendo el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-β). Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina se ve acompañada por una diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

Empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta la llegada de sodio al túbulo distal. Esto puede influir en diversas funciones fisiológicas tales como, pero no exclusivamente, las siguientes: aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y reducción de la presión intraglomerular, reducción de la precarga y la poscarga cardíacas, disminución de la actividad simpática y reducción de la tensión parietal del ventrículo izquierdo manifestada por valores inferiores de NT-proBNP y efectos beneficiosos sobre la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica, así como sobre la preservación de la estructura y la función renales. Otros efectos tales como un aumento del hematocrito y una reducción del peso corporal y de la presión arterial también pueden contribuir a los efectos beneficiosos cardíacos y renales.

Farmacocinética

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/l y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmol.h/l y 687 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

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

Distribución:

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

Biotransformación:

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

Eliminación:

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la vida media de eliminación terminal aparente de 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 vida media, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22 % 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe < 30 - < 90 ml/min/1,73 m^2) y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de empagliflozina aumentó aproximadamente 18 %, 20 %, 66 % y 48 % respectivamente en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y fallo renal/ERT en comparación con los pacientes con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente 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 la TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

Insuficiencia hepática:

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación Child-Pugh, el AUC de empagliflozina aumentó aproximadamente 23 %, 47 %, y 75 % y la C_{max} aumentó 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 5,82 %, 10,4 % y 17,3 % inferior en sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m^2 respectivamente, en comparación con sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m^2.

Género:

El género 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 13,5 % más alto en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m^2 en comparación con los no asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m^2.

Pacientes de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

Un estudio pediátrico de fase I examinó la farmacocinética y la farmacodinamia de empagliflozina (5 mg, 10 mg y 25 mg) en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas concordaban con las obtenidas en sujetos adultos. Un estudio pediátrico de fase III examinó la farmacocinética y la farmacodinámica (cambio de la HbA_{1c} desde el momento inicial) de empagliflozina 10 mg con un posible aumento de dosis a 25 mg en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. La relación exposición-respuesta observada fue en conjunto comparable en adultos y en niños y adolescentes. La administración oral de empagliflozina dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos.

La media geométrica de las concentraciones mínimas y la media geométrica de las concentraciones observadas 1,5 horas después de la administración en estado estacionario fueron de 26,6 nmol/l y 308 nmol/l con empagliflozina 10 mg una vez al día y de 67,0 nmol/l y 525 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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, incluyendo 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 poliuria y glucosuria y cambios microscópicos, incluyendo 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 empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

Empagliflozina no es genotóxica.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra hasta la dosis máxima de 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 72 veces la exposición clínica máxima del AUC de 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 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

En pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg.

Insuficiencia cardíaca:

La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día.

Enfermedad renal crónica:

La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día.

Todas las indicaciones:

Cuando empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse administrar una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se olvida tomar una dosis, esta se debe tomar en cuanto se acuerde el paciente; sin embargo, no se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Posología en poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 20 ml/min/1,73 m^2.

En pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2, la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2 y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe < 30ml/min/1,73 m^2. Por consiguiente, si la TFGe desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2, se debe considerar un tratamiento hipoglucemiante adicional en caso necesario.

Insuficiencia hepática:

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

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia.

Población pediátrica:

La dosis inicial recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina una vez al día y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día.

No se dispone de datos en niños con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 ni en niños menores de 10 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ni para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS

Generales

Empagliflozina no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Cetoacidosis

Se han notificado casos raros de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluyendo empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. Aunque es menos probable que se produzcan casos de cetoacidosis en pacientes sin diabetes mellitus, también se han notificado casos en estos pacientes.

El riesgo de cetoacidosis 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 cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

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

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

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

Empagliflozina no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1. Los datos de un programa de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un aumento de la incidencia de cetoacidosis con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de la insulina en comparación con un placebo.

Hipotensión de hipovolemia

En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede provocar una disminución moderada de la presión arterial. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores.

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

Infecciones complicadas del tracto urinario

Se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina. En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir el tratamiento con empagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

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 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.

Lesión hepática

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

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina

Enfermedad renal crónica

Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina.

Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo

No se ha estudiado específicamente a pacientes con enfermedad infiltrativa o con miocardiopatía de Takotsubo. Por consiguiente, no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 20 ml/min/1,73 m^2.

En pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2, la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg.

La eficacia hipoglucemiante de empagliflozina depende de la función renal y es menor en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2 y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2.

Monitorización de la función renal:

Se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación:

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

Pacientes de edad avanzada

El efecto de empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo (ver reacciones adversas). 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).

Análisis de orina

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

Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacciones

- Interacciones farmacodinámicas:

Diuréticos:

Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión

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