

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para tomar JARDIANCE de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre JARDIANCE.

JARDIANCE® (empagliflozin) tablets, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2014

----- CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES -----

Contraindicaciones (4)	12/2017
Advertencias y precauciones (5)	12/2017

----- INDICACIONES Y USO -----

JARDIANCE es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) indicado:

- como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2
- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. (1)

Limitaciones de uso:

- No apto para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 o la cetoacidosis diabética (1)

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- La dosis recomendada de JARDIANCE es de 10 mg una vez al día, tomada por las mañanas con o sin alimentos (2.1)
- La dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día (2.1)
- Evalúe la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE. No inicie un tratamiento con JARDIANCE si el valor de la TFGe es inferior a 45 ml/min/1.73 m² (2.2)
- Suspenda el tratamiento con JARDIANCE si el valor de TFGe desciende persistentemente por debajo de 45 ml/min/1.73 m² (2.2)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Comprimidos: 10 mg, 25 mg (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a empaglifozin o a cualquiera de los excipientes de JARDIANCE (4)
- Insuficiencia renal grave, insuficiencia renal terminal o diálisis (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- **Hipotensión:** Antes de iniciar un tratamiento con JARDIANCE, debe evaluarse y corregirse la volemia en pacientes que tengan insuficiencia renal, ancianos, pacientes que tengan baja presión arterial sistólica y pacientes que reciban diuréticos. Vigile la aparición de signos y síntomas durante el tratamiento. (5.1)

- **Cetoacidosis:** Evalúe a los pacientes que presenten signos y síntomas de acidosis metabólica para detectar cetoacidosis, independientemente del nivel de glucemia. Si se sospecha, suspenda el tratamiento con JARDIANCE, evalúe y brinde tratamiento inmediato. Antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE, tenga en cuenta los factores de riesgo de cetoacidosis. Los pacientes en tratamiento con JARDIANCE podrían necesitar vigilancia y la suspensión temporal del tratamiento en aquellas situaciones clínicas que se sabe que predisponen a cetoacidosis. (5.2)
- **Lesión renal aguda y deterioro de la función renal:** Considere suspender el tratamiento temporalmente en situaciones de ingesta oral reducida o pérdida de líquido. En caso de ocurrir lesión renal aguda, suspéndalo y administre tratamiento con prontitud. Vigile la función renal durante el tratamiento. (5.3)
- **Infección urinaria y pielonefritis:** Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y brinde tratamiento inmediato, si se indica (5.4)
- **Hipoglucemia:** Al iniciar el tratamiento con JARDIANCE, considere disminuir la dosis de secretagogo de insulina o de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia (5.5)
- **Infecciones genitales de origen micótico:** Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde (5.6)
- **Reacciones de hipersensibilidad:** Suspenda el tratamiento con JARDIANCE, brinde tratamiento inmediato y vigile hasta que desaparezcan los signos y síntomas (5.7)
- **Aumento del C-LDL:** Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde (5.8)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

- Las reacciones adversas asociadas a JARDIANCE que se produjeron con más frecuencia (con una incidencia del 5% o mayor) fueron infecciones de las vías urinarias e infecciones genitales femeninas de origen micótico (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o 1-800-459-9906 TTY, o a la FDA al 1-800-FDA-1088, o en www.fda.gov/medwatch.

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

- **Embarazo:** Advierta a las mujeres acerca del posible riesgo para el feto, especialmente durante el segundo y el tercer trimestre. (8.1)
- **Lactancia:** No se recomienda utilizar JARDIANCE durante la lactancia (8.2)
- **Pacientes geriátricos:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia y la disminución de la función renal (5.1, 5.3, 8.5)
- **Pacientes con insuficiencia renal:** Mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la disminución de la función renal (2.2, 5.3, 8.6)

Consulte en la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el prospecto para los pacientes autorizado por la FDA.

Revisado: 12/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Pacientes con insuficiencia renal

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipotensión
- 5.2 Cetoacidosis
- 5.3 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal
- 5.4 Infección urinaria y pielonefritis
- 5.5 Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
- 5.6 Infecciones genitales de origen micótico
- 5.7 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.8 Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Diuréticos
- 7.2 Insulina o secretagogos de insulina
- 7.3 Resultado positivo en análisis de glucosuria
- 7.4 Interferencia en el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Control glucémico
- 14.2 Desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

JARDIANCE está indicado:

- como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2,
- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Limitaciones de uso

No se recomienda administrar JARDIANCE a pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de JARDIANCE es de 10 mg una vez al día por las mañanas, con o sin alimentos. En los pacientes que toleren JARDIANCE, la dosis puede aumentarse a 25 mg [*consulte Estudios clínicos (14)*].

En pacientes afectados por hipovolemia, se recomienda corregir este trastorno antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.5) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

2.2 Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE y periódicamente de allí en adelante.

No se debe iniciarse un tratamiento con JARDIANCE en pacientes que tengan una TFGe inferior a 45 ml/min/1.73 m².

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan una TFGe de 45 ml/min/1.73 m² o superior.

Debe suspenderse el tratamiento con JARDIANCE si la TFGe es persistentemente menor de 45 ml/min/1.73 m² [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de JARDIANCE están disponibles de las siguientes maneras:

- Comprimidos de 10 mg, de color amarillo claro, redondos, biconvexos, biselados y recubiertos; de un lado tienen grabado en bajorrelieve “S 10” y del otro lado, el símbolo de la empresa Boehringer Ingelheim.
- Comprimidos de 25 mg, de color amarillo claro, ovalados, biconvexos y recubiertos; de un lado tienen grabado en bajorrelieve “S 25” y del otro lado, el símbolo de la empresa Boehringer Ingelheim.

4 CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a empagliflozin o a cualquiera de los excipientes de JARDIANCE [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Insuficiencia renal grave, insuficiencia renal terminal o diálisis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipotensión

JARDIANCE causa la contracción del volumen intravascular. Después de iniciar el tratamiento con JARDIANCE puede que se produzca hipotensión sintomática [*consulte Reacciones adversas (6.1)*], especialmente en pacientes que tengan disfunción renal, ancianos, pacientes que tengan una presión arterial sistólica baja y pacientes que reciban diuréticos. Antes de iniciar un tratamiento con JARDIANCE, evalúe si hay contracción del volumen y corrija la volemia, si está indicado. Vigile la

aparición de signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento, e incrementa la vigilancia en situaciones clínicas en que se prevea una contracción del volumen [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

5.2 Cetoacidosis

Se han identificado informes de cetoacidosis, una afección grave potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibían inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), incluido JARDIANCE. Se han informado casos mortales de cetoacidosis en pacientes que recibían JARDIANCE. JARDIANCE no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*consulte Indicaciones y uso (1)*].

Se debe evaluar a los pacientes en tratamiento con JARDIANCE que presenten signos y síntomas indicativos de acidosis metabólica grave para detectar posible cetoacidosis independientemente de si presentan glucemia, ya que la cetoacidosis asociada a JARDIANCE puede estar presente aun si los niveles de glucemia son inferiores a 250 mg/dl. Si se sospecha cetoacidosis, debe suspenderse el tratamiento con JARDIANCE, debe evaluarse al paciente y debe administrarse tratamiento sin demora. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina y sustitución de líquido y carbohidratos.

En muchos de los informes posteriores a la comercialización, y en particular en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y la iniciación de tratamiento se demoró porque los niveles de glucemia presentes eran inferiores a los que generalmente se esperan para la cetoacidosis diabética (habitualmente menos de 250 mg/dl). Los signos y síntomas en la presentación eran indicativos de deshidratación y acidosis metabólica grave e incluían náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y falta de aliento. En algunos casos (no en todos), se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis, como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, menor ingesta calórica debido a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y alcoholismo.

Antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE, considere los factores de los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluida deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica y alcoholismo. En los pacientes tratados con JARDIANCE, considere vigilar para detectar cetoacidosis y suspender temporalmente el tratamiento con JARDIANCE en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

5.3 Lesión renal aguda y deterioro de la función renal

JARDIANCE causa la contracción del volumen intravascular [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*] y puede causar disfunción renal [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Ha habido informes posteriores a la comercialización de lesiones renales agudas (que en algunos casos han requerido hospitalización y diálisis) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, entre ellos JARDIANCE; algunos casos fueron de pacientes menores de 65 años de edad.

Antes de iniciar JARDIANCE, tenga en cuenta factores que puedan predisponer al paciente a una lesión renal aguda, como hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos). Considere suspender JARDIANCE temporalmente en situaciones de ingesta oral reducida (por ejemplo, por enfermedad o ayuno agudos) o pérdida de líquido (por ejemplo, por enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor); evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda. En caso de lesión renal aguda, suspenda prontamente JARDIANCE e instaure el tratamiento que corresponda.

JARDIANCE aumenta la concentración de creatinina sérica y disminuye la TFGe. Los pacientes con hipovolemia pueden ser más susceptibles a estos cambios. Se pueden presentar anomalías de la función renal tras iniciar el tratamiento con JARDIANCE [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE y periódicamente de allí en adelante. Se recomienda hacer seguimientos más frecuentes de la función renal en pacientes que tengan una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m². JARDIANCE no se recomienda si la TFGe es

sistemáticamente inferior a 45 ml/min/1.73 m² y está contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m² [consulte Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

5.4 Infección urinaria y pielonefritis

Ha habido informes posteriores a la comercialización de infecciones graves de las vías urinarias, incluidas infección urinaria y pielonefritis que precisaron hospitalización en pacientes que recibían inhibidores del SGLT2, incluido JARDIANCE. El tratamiento con los inhibidores del SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones de las vías urinarias. Evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias y brinde tratamiento inmediato, si se indica [consulte Reacciones adversas (6)].

5.5 Hipoglucemia durante el uso concomitante con insulín y secretagogos de insulín

Se sabe que la insulín y los secretagogos de insulín causan hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta si JARDIANCE se administra en politerapia con secretagogos de insulín (p. ej., sulfonilurea) o insulín [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Por consiguiente, podría ser necesario reducir la dosis de secretagogo de insulín o de insulín para aminorar el riesgo de hipoglucemia cuando se los administra en politerapia con JARDIANCE.

5.6 Infecciones genitales de origen micótico

JARDIANCE aumenta el riesgo de infecciones genitales de origen micótico [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Los pacientes que tenían antecedentes de infecciones genitales crónicas o recurrentes de origen micótico fueron más propensos a contraer estas infecciones. Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde.

5.7 Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., angioedema) posteriores a la comercialización en pacientes tratados con JARDIANCE. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, suspenda JARDIANCE; brinde de inmediato el tratamiento habitual y vigile hasta que desaparezcan los signos y síntomas. JARDIANCE está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a empagliflozín o a cualquiera de los excipientes de JARDIANCE [consulte Contraindicaciones (4)].

5.8 Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

JARDIANCE puede dar lugar a aumentos de C-LDL [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Vigile su aparición y administre un tratamiento, si corresponde.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen más adelante y en otras partes del prospecto:

- Hipotensión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Cetoacidosis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Lesión renal aguda y deterioro de la función renal [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Infección urinaria y pielonefritis [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Hipoglucemia durante el uso concomitante con insulín y secretagogos de insulín [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Infecciones genitales de origen micótico [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Agrupación de ensayos clínicos controlados con placebo en que se evaluó JARDIANCE 10 y 25 mg

Los datos de la tabla 1 se obtuvieron de una agrupación de cuatro ensayos controlados con placebo de 24 semanas de duración, y de un ensayo con insulín controlado con placebo de 18 semanas de duración. JARDIANCE se administró en monoterapia en un ensayo y como tratamiento complementario en cuatro ensayos [consulte Estudios clínicos (14)].

Estos datos reflejan la exposición de 1976 pacientes a JARDIANCE con una media de duración de la exposición de 23 semanas aproximadamente. Los pacientes recibieron placebo (N = 995), JARDIANCE 10 mg (N = 999) o JARDIANCE 25 mg (N = 977) una vez al día. La media de edad de la población fue de 56 años; el 3% era mayor de 75 años. Más de la mitad (55%) de la población era de sexo masculino; el 46% eran blancos, el 50% eran asiáticos y el 3% eran negros o afroamericanos. Al inicio, el 57% de la población había tenido diabetes durante más de 5 años y presentaba un valor medio de hemoglobina A1c (HbA1c) del 8%. Entre las complicaciones microvasculares de la diabetes establecidas al inicio se identificó nefropatía diabética (7%), retinopatía (8%) y neuropatía (16%). Al inicio, el 91% de los pacientes presentaba una función renal normal o insuficiencia renal leve y el 9%, insuficiencia renal moderada (TFGe media: 86.8 ml/min/1.73 m²).

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas frecuentes (a excepción de la hipoglucemia) que se asociaron al uso de JARDIANCE. Las reacciones adversas no estaban presentes al inicio; se produjeron con más frecuencia durante el tratamiento con JARDIANCE que con el placebo, y aparecieron en el 2% o más de los pacientes tratados con JARDIANCE 10 mg o JARDIANCE 25 mg.

Tabla 1 Reacciones adversas comunicadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con JARDIANCE, y más frecuentes que con el placebo en agrupaciones de estudios clínicos controlados con placebo de JARDIANCE en monoterapia o en politerapia

	Número (%) de pacientes		
	Placebo N = 995	JARDIANCE 10 mg N = 999	JARDIANCE 25 mg N = 977
Infección de las vías urinarias ^a	7.6%	9.3%	7.6%
Infecciones genitales femeninas de origen micótico ^b	1.5%	5.4%	6.4%
Infección de las vías respiratorias altas	3.8%	3.1%	4.0%
Aumento de la micción ^c	1.0%	3.4%	3.2%
Dislipidemia	3.4%	3.9%	2.9%
Artralgia	2.2%	2.4%	2.3%
Infecciones genitales masculinas de origen micótico ^d	0.4%	3.1%	1.6%
Náuseas	1.4%	2.3%	1.1%

^aAgrupación predefinida de eventos adversos que abarcó, entre otros, infección de las vías urinarias, bacteriuria asintomática, cistitis

^bLas infecciones genitales femeninas de origen micótico comprenden las siguientes reacciones adversas: infección vulvovaginal de origen micótico; infección vaginal; vulvitis; candidiasis vulvovaginal; infección genital; candidiasis genital; infección genital de origen fúngico; infección de las vías genitourinarias; vulvovaginitis; cervicitis; infección urogenital de origen fúngico; vaginitis bacteriana. Porcentajes calculados con el número de sujetos femeninos de cada grupo como denominador: placebo (N = 481), JARDIANCE 10 mg (N = 443), JARDIANCE 25 mg (N = 420).

^cAgrupación predefinida de eventos adversos que abarcó, entre otros, poliuria, polaquiuria y nicturia

^dLas infecciones genitales masculinas de origen micótico comprenden las siguientes reacciones adversas: balanopostitis; balanitis; infecciones genitales de origen fúngico; infección de las vías genitourinarias; balanitis por candida; absceso escrotal; infección del pene. Porcentajes calculados con la cantidad de sujetos masculinos de cada grupo como denominador: placebo (N = 514), JARDIANCE 10 mg (N = 556), JARDIANCE 25 mg (N = 557).

El 0, 1.7 y 1.5% de los pacientes que recibieron el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente, refirieron sed (incluida polidipsia).

Hipovolemia

JARDIANCE causa diuresis osmótica, lo que podría ocasionar la contracción del volumen intravascular y reacciones adversas provocadas por la hipovolemia. En la agrupación de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, el 0.3, 0.5 y 0.3% de los pacientes tratados con placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente, refirieron reacciones adversas provocadas por la hipovolemia (p. ej., disminución de la presión arterial [ambulatoria]; disminución de la presión arterial sistólica; deshidratación; hipotensión; hipovolemia; hipotensión ortostática, y síncope).

JARDIANCE podría aumentar el riesgo de hipotensión en pacientes propensos a sufrir contracción del volumen [consulte *Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)*].

Aumento de la micción

En la agrupación de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, se produjeron reacciones adversas de aumento de la micción (p. ej., poliuria, polaquiuria y nicturia) con más frecuencia con JARDIANCE que con el placebo (consulte la tabla 1). Específicamente, se comunicaron casos de nicturia en un 0.4, 0.3 y 0.8% de los pacientes que recibieron el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente.

Deterioro agudo de la función renal

El tratamiento con JARDIANCE se asoció a aumentos de la creatinina sérica y disminuciones de la TFGe (consulte la tabla 2). Los pacientes que tenían insuficiencia renal moderada al inicio presentaron mayores variaciones medias [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)].

En un ensayo a largo plazo de desenlaces cardiovasculares, se observó que el deterioro agudo de la función renal revirtió tras la suspensión del tratamiento, lo que sugiere la influencia de alteraciones hemodinámicas agudas en los cambios de la función renal observados con empagliflozin.

Tabla 2 Variaciones respecto del valor inicial de creatinina sérica y TFGe^a en la agrupación de cuatro estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración y el estudio sobre insuficiencia renal

		Agrupación de estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración		
		Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Media de valores iniciales	N	825	830	822
	Creatinina (mg/dl)	0.84	0.85	0.85
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	87.3	87.1	87.8
Variación a la semana 12	N	771	797	783
	Creatinina (mg/dl)	0.00	0.02	0.01
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	-0.3	-1.3	-1.4
Variación a la semana 24	N	708	769	754
	Creatinina (mg/dl)	0.00	0.01	0.01
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	-0.3	-0.6	-1.4
		Insuficiencia renal moderada ^b		
		Placebo		JARDIANCE 25 mg
Media de valores iniciales	N	187	--	187
	Creatinina (mg/dl)	1.49	--	1.46
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	44.3	--	45.4
Variación a la semana 12	N	176	--	179
	Creatinina (mg/dl)	0.01	--	0.12
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	0.1	--	-3.8
Variación a la semana 24	N	170	--	171
	Creatinina (mg/dl)	0.01	--	0.10
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	0.2	--	-3.2
Variación a la semana 52	N	164	--	162
	Creatinina (mg/dl)	0.02	--	0.11
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	-0.3	--	-2.8
Cambio posterior al tratamiento ^c	N	98	--	103
	Creatinina (mg/dl)	0.03	--	0.02
	TFGe (ml/min/1.73 m ²)	0.16	--	1.48

^aCasos en tratamiento observados.

^bSubconjunto de pacientes del estudio sobre insuficiencia renal que tenían una TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m².

^cAproximadamente 3 semanas después de finalizar el tratamiento.

Hipoglucemia

En la tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia según el estudio. La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando JARDIANCE se administró con insulina o sulfonilurea [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Tabla 3 Incidencia de episodios hipoglucémicos totales^a y graves^b en estudios clínicos controlados con placebo^c

En monoterapia (24 semanas)	Placebo (n = 229)	JARDIANCE 10 mg (n = 224)	JARDIANCE 25 mg (n = 223)
Total (%)	0.4%	0.4%	0.4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En politerapia con metformin (24 semanas)	Placebo + metformin (n = 206)	JARDIANCE 10 mg + metformin (n = 217)	JARDIANCE 25 mg + metformin (n = 214)
Total (%)	0.5%	1.8%	1.4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En politerapia con metformin + sulfonilurea (24 semanas)	Placebo (n = 225)	JARDIANCE 10 mg + metformin + sulfonilurea (n = 224)	JARDIANCE 25 mg + metformin + sulfonilurea (n = 217)
Total (%)	8.4%	16.1%	11.5%
Grave (%)	0%	0%	0%
En politerapia con pioglitazone +/- metformin (24 semanas)	Placebo (n = 165)	JARDIANCE 10 mg + pioglitazone +/- metformin (n = 165)	JARDIANCE 25 mg + pioglitazone +/- metformin (n = 168)
Total (%)	1.8%	1.2%	2.4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En politerapia con insulín basal +/- metformin (18 semanas^d)	Placebo (n = 170)	JARDIANCE 10 mg (n = 169)	JARDIANCE 25 mg (n = 155)
Total (%)	20.6%	19.5%	28.4%
Grave (%)	0%	0%	1.3%
En politerapia con insulín MDI +/- metformin (18 semanas^d)	Placebo (n = 188)	JARDIANCE 10 mg (n = 186)	JARDIANCE 25 mg (n = 189)
Total (%)	37.2%	39.8%	41.3%
Grave (%)	0.5%	0.5%	0.5%

^aEpisodios hipoglucémicos totales: glucemia plasmática o capilar de 70 mg/dl o menos.

^bEpisodios hipoglucémicos graves: que requirieron asistencia independientemente del valor de glucemia.

^cConjunto tratado (pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento en estudio).

^dLa dosis de insulín no se podía ajustar durante las primeras 18 semanas del período de tratamiento.

Infecciones genitales de origen micótico

En la agrupación de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones genitales de origen micótico (p. ej., infección vaginal de origen micótico, infección vaginal, infección genital de origen fúngico, candidiasis vulvovaginal y vulvitis) fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE que en los que recibieron el placebo: 0.9, 4.1 y 3.7% de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente. El 0% de los pacientes que recibieron el placebo y el 0.2% de los tratados con JARDIANCE 10 o 25 mg se retiraron del estudio por infecciones genitales.

Las infecciones genitales de origen micótico se produjeron con más frecuencia en las pacientes mujeres que en los pacientes varones (consulte la tabla 1).

La fimosis se observó con más frecuencia en los pacientes varones tratados con JARDIANCE 10 mg (menos del 0.1%) y JARDIANCE 25 mg (0.1%) que en los que recibieron el placebo (0%).

Infecciones de las vías urinarias

En la agrupación de cinco ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia de infecciones de las vías urinarias (p. ej., infección de las vías urinarias, bacteriuria asintomática y cistitis) fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE que en los que recibieron el placebo (consulte la tabla 1). Los pacientes que tenían antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes de las vías urinarias fueron más propensos a contraer este tipo de infección. La tasa de suspensión del tratamiento por infecciones de las vías urinarias fue del 0.1, 0.2 y 0.1% con el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente.

Las infecciones de las vías urinarias afectaron con más frecuencia a las pacientes mujeres. La incidencia de infecciones de las vías urinarias de las pacientes asignadas aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg o JARDIANCE

25 mg fue del 16.6, 18.4 y 17.0%, respectivamente. La incidencia de infecciones de las vías urinarias de los pacientes varones asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg o JARDIANCE 25 mg fue del 3.2, 3.6 y 4.1%, respectivamente [consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Análisis clínicos

Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en pacientes tratados con JARDIANCE. El C-LDL aumentó en un 2.3, 4.6 y 6.5% en pacientes que recibieron el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]. El intervalo de las medias de las concentraciones de LDL-C al inicio fue de 90.3 a 90.6 mg/dl en todos los grupos de tratamiento.

Aumento del hematocrito

En una agrupación de cuatro estudios controlados con placebo, la mediana del hematocrito disminuyó en un 1.3% en los pacientes que recibieron el placebo y aumentó en un 2.8% tanto en los pacientes tratados con JARDIANCE 10 mg como en los tratados con JARDIANCE 25 mg. Al final del tratamiento, el 0.6, 2.7 y 3.5% de los pacientes que tenían valores iniciales de hematocrito dentro del intervalo de referencia presentaron valores por encima del límite superior del intervalo de referencia tras recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de JARDIANCE posterior a la aprobación. Como estas reacciones se informan de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, en general no es posible de manera fiable calcular su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Cetoacidosis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Infección urinaria y pielonefritis [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Angioedema [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Reacciones cutáneas (p. ej., erupción, urticaria)

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Diuréticos

La coadministración de empagliflozin con diuréticos produjo aumentos del volumen de orina y la frecuencia miccional, lo que podría incrementar la posibilidad de hipovolemia [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

7.2 Insulin o secretagogos de insulin

La coadministración de empagliflozin con insulin o secretagogos de insulin aumenta el riesgo de hipoglucemia [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

7.3 Resultado positivo en análisis de glucosuria

Ya que los inhibidores del SGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa y por lo tanto producen resultados positivos en análisis de glucosuria, no se recomienda vigilar el control de la glucemia mediante este análisis en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Recorra a otros métodos para vigilar el control de la glucemia.

7.4 Interferencia en el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda vigilar el control de la glucemia mediante el ensayo de 1,5-AG, porque los resultados de este ensayo son poco fidedignos para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Recorra a otros métodos para vigilar el control de la glucemia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

A partir de datos en animales que demuestran efectos renales adversos, no se recomienda el tratamiento con JARDIANCE durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Los escasos datos disponibles acerca de JARDIANCE en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un

riesgo medicamentoso de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos. El control deficiente de la diabetes en el embarazo está asociado a riesgos para la madre y el feto [*consulte Consideraciones clínicas*].

En estudios con animales se observaron cambios renales adversos en ratas cuando se administró empagliflozin durante un período de desarrollo renal correspondiente al final del segundo y el tercer trimestre del embarazo humano. La administración de dosis aproximadamente 13 veces mayores que la dosis clínica máxima causó dilataciones pélvicas y tubulares renales que fueron reversibles. La empagliflozin no fue teratógena en ratas y conejas con dosis de hasta 300 mg/kg/día, lo cual se aproxima a 48 y 128 veces, respectivamente, la dosis clínica máxima de 25 mg, cuando se administra durante la organogénesis [*consulte Datos*].

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 6-10% en mujeres con diabetes pregestacional que tienen valores de HbA1c > 7 y se ha comunicado que es de hasta un 20-25% para las que tienen valores de HbA1c > 10. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad: La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros, mortinatos y complicaciones de parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, mortinatos y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos en animales

La empagliflozin, administrada directamente a ratas jóvenes desde el día 21 posterior al nacimiento hasta el día 90 posterior al nacimiento, en dosis de 1, 10, 30 y 100 mg/kg/día, ocasionó aumentos del peso de los riñones y dilatación pélvica y tubular renal con la dosis de 100 mg/kg/día, que equivale a aproximadamente 13 veces la dosis clínica máxima de 25 mg, en función del ABC. Estos hallazgos no se observaron después de un período de recuperación de 13 semanas sin fármaco. Estos resultados ocurrieron con la exposición al fármaco durante períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y el tercer trimestre del desarrollo renal humano.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, la empagliflozin se administró en intervalos que coincidieron con el período del primer trimestre de la organogénesis en seres humanos. Las dosis de hasta 300 mg/kg/día, lo cual equivale a alrededor de 48 veces (ratas) y 128 veces (conejas) la dosis clínica máxima de 25 mg (en función del ABC) no causaron efectos adversos del desarrollo. En las ratas, en dosis más altas de empagliflozin que causaron toxicidad materna, aumentó la incidencia de malformaciones de los huesos de las extremidades de los fetos en dosis de 700 mg/kg/día, 154 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Empagliflozin atraviesa la placenta y llega a los tejidos fetales en ratas. En el conejo, la administración de dosis más altas de empagliflozin dio lugar a toxicidad materna y fetal con 700 mg/kg/día, 139 veces la dosis clínica máxima de 25 mg.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal con ratas preñadas, se administró empagliflozin desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia (destete) en dosis de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la dosis clínica máxima de 25 mg) sin que se produjera toxicidad materna. Se observó una disminución del peso corporal de las crías en dosis de 30 mg/kg/día o más (aproximadamente 4 veces la dosis clínica máxima de 25 mg).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de JARDIANCE en la leche humana, ni tampoco sobre los efectos de JARDIANCE en el bebé lactante o en la producción de la leche. Empagliflozin está presente en la leche de ratas lactantes [*consultar Datos*]. Ya que la maduración del riñón humano se produce *in utero* y durante los primeros 2 años de vida, en un período cuando puede ocurrir la exposición a la leche materna, podría existir un riesgo para el riñón humano en desarrollo.

Dado el potencial de reacciones adversas graves en un bebé lactante, incluido el potencial de que empagliflozin afecte el desarrollo renal posnatal, advierta a las mujeres que no se recomienda el uso de JARDIANCE durante la lactancia.

Datos

Empagliflozin estuvo presente en concentraciones bajas en tejidos fetales de rata tras una dosis oral única a las ratas madres en el día 18 de la gestación. En la leche de las ratas, la media del cociente de leche:plasma varió desde 0.634 -5, y fue mayor que 1 desde 2 hasta 24 horas después de la administración. La media del máximo cociente de leche:plasma de 5 ocurrió 8 horas después de la administración, lo que sugiere que la empagliflozin se acumula en la leche. Las ratas jóvenes directamente expuestas a empagliflozin mostraron riesgos para los riñones en desarrollo (dilatación pélvica y tubular renal) durante la maduración.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de JARDIANCE en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

No se recomienda hacer ningún cambio de la dosis de JARDIANCE en función de la edad [*consulte Posología y administración (2)*]. En estudios que evaluaron la eficacia de empagliflozin para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 2721 (32%) pacientes tratados con empagliflozin eran mayores de 65 años, y 491 (6%) eran mayores de 75 años. Se prevé que la eficacia glucémica de JARDIANCE disminuya en pacientes ancianos que tengan insuficiencia renal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. En los pacientes mayores de 75 años, el riesgo de reacciones adversas asociadas a la hipovolemia aumentó al 2.1, 2.3 y 4.4% con el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente. En los pacientes mayores de 75 años, el riesgo de infecciones de las vías urinarias aumentó al 10.5, 15.7 y 15.1% en pacientes asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg y JARDIANCE 25 mg, respectivamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)*].

8.6 Insuficiencia renal

Se evaluó la eficacia y la seguridad de JARDIANCE en un estudio de pacientes con insuficiencia renal leve y moderada [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. En este estudio, 195 pacientes expuestos a JARDIANCE presentaron una TFGe de entre 60 y 90 ml/min/1.73 m²; 91 pacientes expuestos a JARDIANCE presentaron una TFGe de entre 45 y 60 ml/min/1.73 m², y 97 pacientes expuestos a JARDIANCE presentaron una TFGe de entre 30 y 45 ml/min/1.73 m². El beneficio hipoglucemiante de JARDIANCE 25 mg disminuyó en los pacientes que presentaban empeoramiento de la función renal. Los riesgos de insuficiencia renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*], reacciones adversas de hipovolemia y reacciones adversas asociadas a infecciones de las vías urinarias aumentaron en pacientes que presentaban empeoramiento de la función renal.

En un estudio a gran escala de desenlaces cardiovasculares, hubo 1819 pacientes con TFGe menor que 60 ml/min/1.73 m². Los resultados de muertes cardiovasculares de este subgrupo concordaron con los resultados generales [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de JARDIANCE en pacientes que tienen insuficiencia renal grave o IRT ni en los que reciben diálisis. No se prevé que JARDIANCE sea eficaz en estas poblaciones de pacientes [*consulte Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

JARDIANCE puede administrarse a pacientes que tienen insuficiencia hepática [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

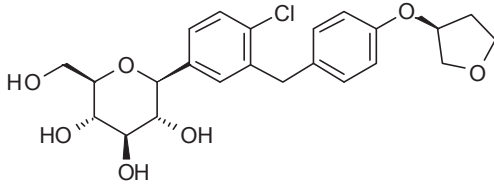
En caso de una sobredosis de JARDIANCE, póngase en contacto con un Centro de Toxicología. Tome las medidas de apoyo usuales (p. ej., eliminación del material sin absorber del tubo gastrointestinal, vigilancia clínica y tratamiento complementario) según lo imponga el estado clínico del paciente. No se ha estudiado si la empagliflozin puede eliminarse por hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de JARDIANCE contienen empagliflozin, la cual es un inhibidor oralmente activo del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

La denominación química de la empagliflozin es (1S)-1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]oxi]fenil]metil]fenil]-D-glucitol.

Su fórmula molecular es $C_{23}H_{27}ClO_7$ y su peso molecular es 450.91. La fórmula estructural es:



La empagliflozin es un polvo no higroscópico entre blanco y amarillento. Es muy ligeramente soluble en agua; poco soluble en metanol; ligeramente soluble en etanol y acetonitrilo; soluble en acetonitrilo-agua 50:50, y prácticamente insoluble en tolueno.

Cada comprimido recubierto de JARDIANCE contiene 10 o 25 mg de empagliflozin (base libre) y los siguientes excipientes: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Además, el recubrimiento contiene los siguientes excipientes: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol y óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) es el principal transportador encargado de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular y de vuelta a la circulación. La empagliflozin es un inhibidor del SGLT2. Al inhibir el SGLT2, la empagliflozin hace que disminuya la reabsorción renal de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa, con lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa.

12.2 Farmacodinámica

Excreción urinaria de glucosa

En los pacientes con diabetes tipo 2, la excreción urinaria de glucosa aumentó inmediatamente después de una dosis de JARDIANCE; este aumento se había mantenido al final de un período de 4 semanas de tratamiento: en promedio, se excretaron 64 gramos al día con 10 mg de empagliflozin y 78 gramos al día con 25 mg de JARDIANCE una vez al día [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Volumen urinario

En un estudio de 5 días, la media del aumento del volumen urinario en 24 horas respecto al valor inicial fue de 341 ml el día 1 y 135 ml el día 5 de tratamiento con empagliflozin 25 mg una vez al día.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, con diseño cruzado, controlado con un placebo y comparado con un fármaco activo se administró a 30 sujetos sanos una única dosis oral de JARDIANCE 25 mg, JARDIANCE 200 mg (8 veces la dosis máxima), moxifloxacina y un placebo. No se observó ningún aumento en el QTc con las dosis de 25 mg o de 200 mg de empagliflozin.

12.3 Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de la empagliflozin ha sido caracterizada en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, sin que se haya observado alguna diferencia de interés clínico entre estas dos poblaciones. Tras la administración oral, se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas de la empagliflozin al cabo de 1.5 horas. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas disminuyeron siguiendo un patrón en dos fases: una de distribución rápida y una terminal relativamente lenta. Los valores plasmáticos medios de ABC y $C_{\text{máx}}$ en estado de equilibrio fueron 1870 nmol·h/l y 259 nmol/l, respectivamente, para el tratamiento con 10 mg de empagliflozin una vez al día, y 4740 nmol·h/l y 687 nmol/l, respectivamente, para el tratamiento con 25 mg de empagliflozin una vez al día. La exposición sistémica de la empagliflozin aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y estado de equilibrio de la empagliflozin fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal con respecto al tiempo.

La administración de 25 mg de empagliflozin después del consumo de una comida con alto contenido graso y calórico redujo ligeramente la exposición: en comparación con el estado de ayuno, el ABC disminuyó aproximadamente en un 16% y la $C_{\text{máx}}$, en un 37%. No se consideró que el efecto observado de los alimentos en la farmacocinética de la empagliflozin tuviese interés clínico; por lo tanto, la empagliflozin se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

A partir de un análisis farmacocinético poblacional, se calcula que el volumen aparente de distribución en estado de equilibrio es de 73.8 l. Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozin a sujetos sanos, la distribución en los glóbulos rojos fue de un 36.8% y la unión a proteínas plasmáticas, 86.2%.

Metabolismo

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

Eliminación

A partir del análisis farmacocinético poblacional, se calcula que la semivida de eliminación terminal aparente de la empagliflozin es de 12.4 h, y su aclaramiento oral aparente, 10.6 l/h. En concordancia con la semivida de la empagliflozin, tras la administración una vez al día se observó una acumulación de hasta el 22% con respecto al ABC en plasma en el estado de equilibrio. Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozin a sujetos sanos, aproximadamente el 95.6% de la radioactividad atribuible al fármaco se eliminó por las heces (41.2%) o la orina (54.4%). La mayor parte de la radioactividad atribuible al fármaco que se recuperó en las heces provino del fármaco original intacto; cerca de la mitad de la radioactividad atribuible al fármaco excretado en la orina correspondió al fármaco original intacto.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe: 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m²), moderada (TFGe: 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²) o grave (TFGe: menos de 30 ml/min/1.73 m²), y en sujetos con nefropatía terminal/insuficiencia renal terminal (IRT), el ABC de la empagliflozin aumentó en un 18, 20, 66 y 48%, respectivamente, frente a lo observado en sujetos que tenían una función renal normal. Las concentraciones plasmáticas máximas de la empagliflozin fueron similares entre los sujetos con insuficiencia renal moderada y nefropatía terminal/IRT y pacientes que tenían una función renal normal. Las concentraciones plasmáticas máximas de la empagliflozin en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave fueron aproximadamente un 20% más altas que las de los sujetos con función renal normal. El análisis farmacocinético poblacional reveló que el aclaramiento oral aparente de la empagliflozin disminuyó: la reducción de la TFGe ocasionó un aumento de la exposición al fármaco. Sin embargo, la fracción de empagliflozin que se excretó intacta en la orina y la excreción urinaria de glucosa disminuyeron paralelamente a la disminución de la TFGe.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación Child-Pugh, el ABC de la empagliflozin aumentó en un 23, 47 y 75% y la $C_{\text{máx}}$, en un 4, 23 y 48%, respectivamente, en comparación con los valores de sujetos que tenían una función hepática normal.

Efectos de la edad, índice de masa corporal, sexo y raza

A partir del análisis farmacocinético poblacional, la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la raza (asiáticos comparados principalmente con sujetos de raza blanca) no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la empagliflozin [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Población pediátrica

Aún no se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la empagliflozin en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas

Evaluación de las interacciones medicamentosas *in vitro*

La empagliflozin no inhibe, desactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía

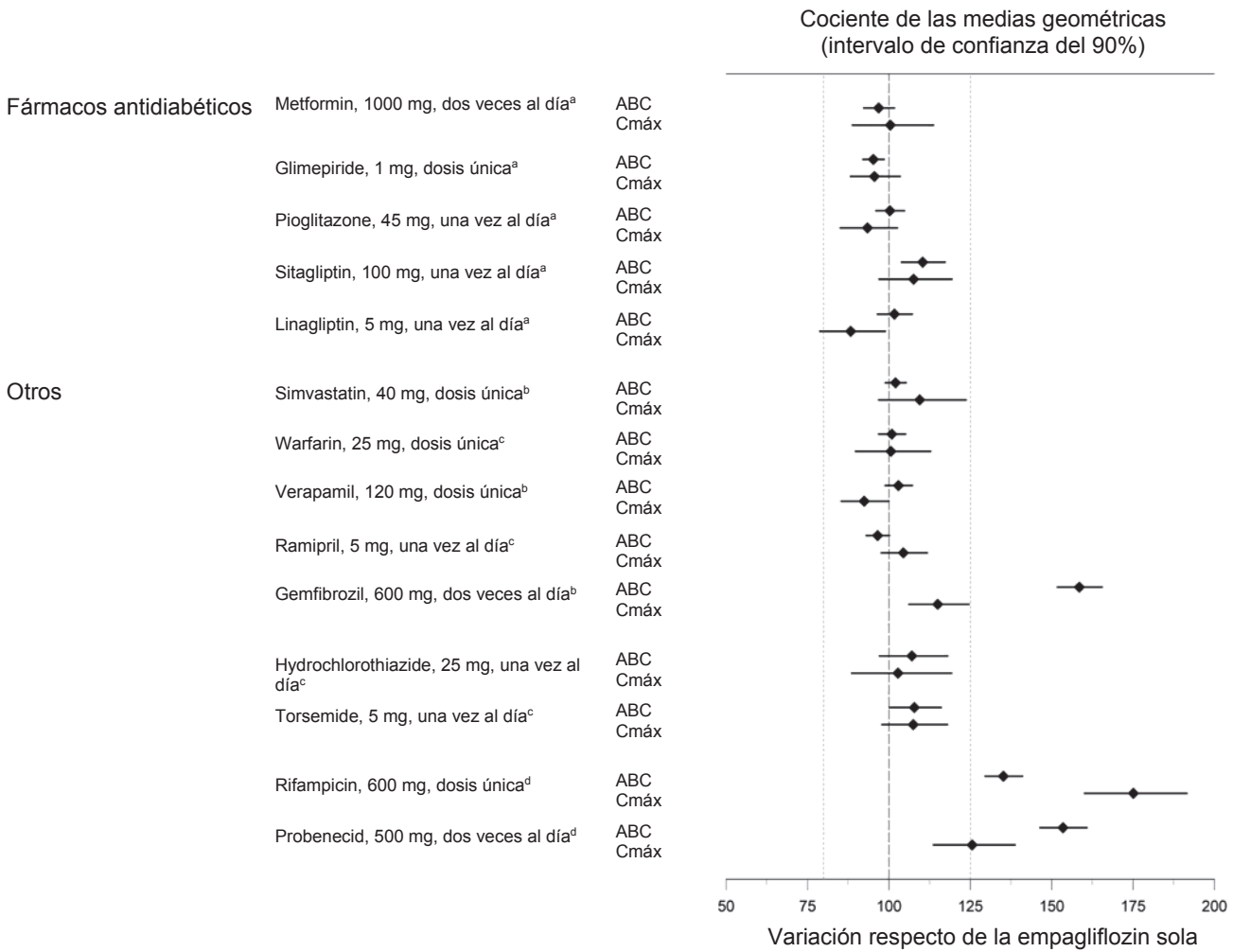
metabólica de la empagliflozin en los seres humanos es la glucuronidación por las enzimas uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozin no inhibe la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ni la UGT2B7. Por ende, no se prevé que la empagliflozin tenga algún efecto en fármacos administrados de forma concomitante que sean sustratos de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o la UGT2B7. No se ha evaluado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., por la rifampicin o cualquier otro inductor de las enzimas UGT) en la exposición a la empagliflozin.

La empagliflozin es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de expulsión en dosis terapéuticas. A partir de estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozin cause interacciones con fármacos que sean sustratos de la gp-P. La empagliflozin es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozin no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en concentraciones plasmáticas de interés clínico; por ende, no se prevé que la empagliflozin tenga ningún efecto en fármacos administrados de forma concomitante que sean sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación de las interacciones medicamentosas *in vivo*

A partir de los resultados de los estudios farmacocinéticos descritos, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE cuando esta se coadministre con medicamentos que se recetan con frecuencia. En voluntarios sanos, la farmacocinética de la empagliflozin fue similar con y sin la coadministración de metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril y simvastatin en voluntarios sanos y con o sin coadministración de hydrochlorothiazide y torsemide en pacientes con diabetes tipo 2 (consulte la figura 1). Los aumentos observados en la exposición global (ABC) de la empagliflozin tras su coadministración con gemfibrozil, rifampicin o probenecid no tienen importancia clínica. En sujetos con función renal normal, la coadministración de empagliflozin con probenecid produjo una disminución del 30% en la fracción de empagliflozin excretada en la orina, pero ningún efecto en la excreción urinaria de glucosa durante 24 horas. Se desconoce la importancia de esta observación para los pacientes que padecen insuficiencia renal.

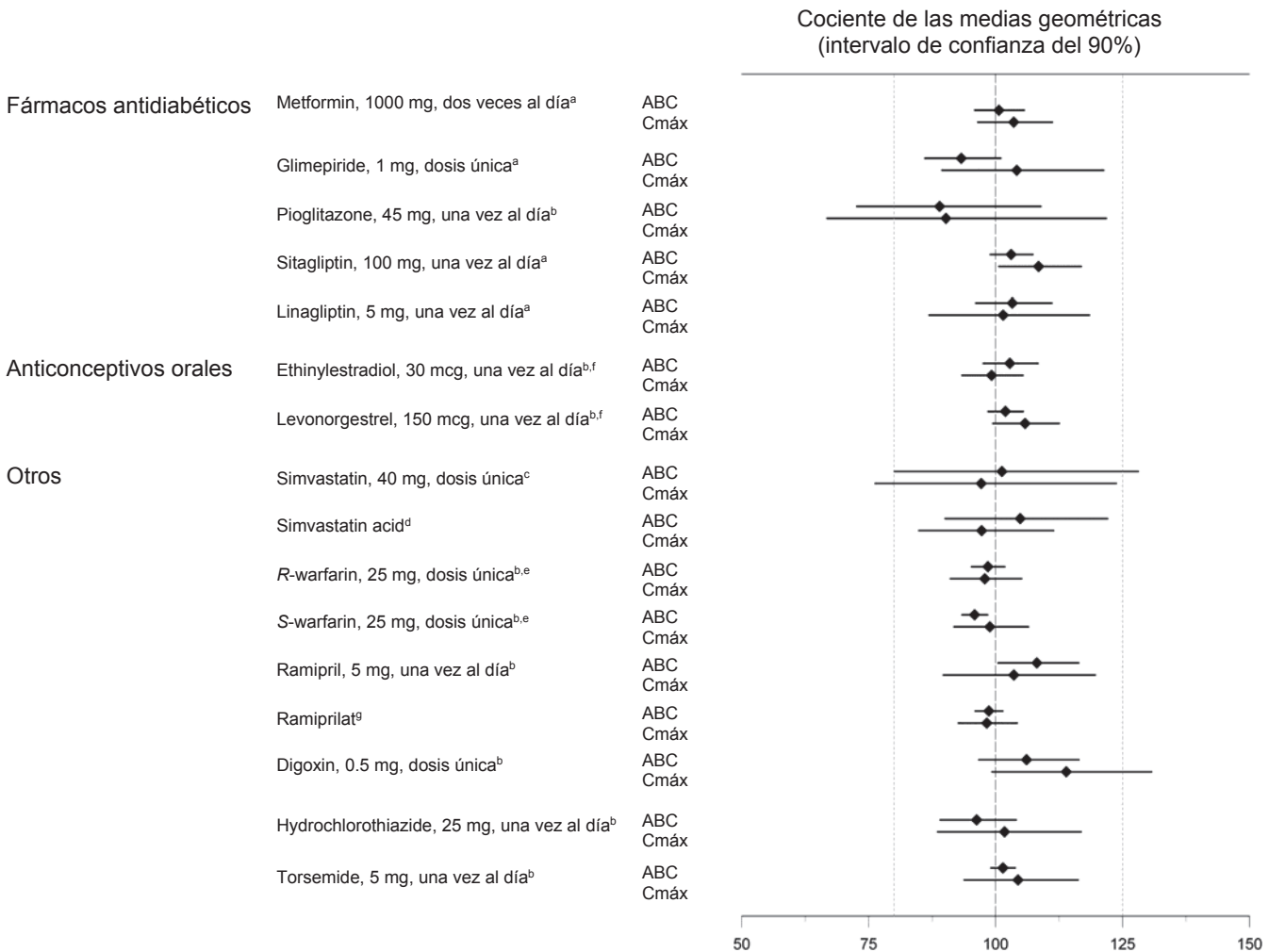
Figura 1 Efecto de diversos medicamentos en la farmacocinética de la empagliflozin expresado en función de un intervalo de confianza del 90% de los cocientes de las medias geométricas del ABC y la C_{máx} [las líneas de referencia indican el 100% (80% - 125%)]



^aempagliflozin, 50 mg, una vez al día; ^bempagliflozin, 25 mg, dosis única; ^cempagliflozin, 25 mg, una vez al día; ^dempagliflozin, 10 mg, dosis única

No se observó ningún efecto de interés clínico en la farmacocinética de metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazide, torsemide y anticonceptivos orales, cuando estos se coadministraron con empagliflozin a voluntarios sanos (consulte la figura 2).

Figura 2 Efecto de la empagliflozin en la farmacocinética de diversos medicamentos, expresado en función de un intervalo de confianza del 90% de los cocientes de las medias geométricas del ABC y la C_{máx} (las líneas de referencia indican el 100% [80 - 125%])



^aempagliflozin, 50 mg, una vez al día; ^bempagliflozin, 25 mg, una vez al día; ^cempagliflozin, 25 mg, dosis única; ^dadministrada en forma de simvastatin; ^eadministrada en forma de mezcla racémica de warfarins; ^fadministrado en forma de Microgynon®; ^gadministrado en forma de ramipril

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

La carcinogénesis se evaluó en estudios de 2 años de duración realizados en ratones CD-1 y ratas Wistar. La empagliflozin no incrementó la incidencia de tumores en ratas hembra que recibieron dosis de 100, 300 o 700 mg/kg/día (hasta 72 veces la exposición lograda con la dosis clínica máxima de 25 mg). En ratas macho, aumentó considerablemente el número de hemangiomas del ganglio linfático mesentérico en dosis de 700 mg/kg/día, lo que equivale a unas 42 veces la exposición lograda con una dosis clínica de 25 mg. La empagliflozin no incrementó la incidencia de tumores en ratonas que recibieron dosis de 100, 300 o 1000 mg/kg/día (hasta 62 veces la exposición lograda con una dosis clínica de 25 mg). Se observaron adenomas y carcinomas en los túbulos renales en ratones macho tratados con dosis de 1000 mg/kg/día, lo que

equivale unas 45 veces la exposición de la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos tumores podrían estar asociados a una vía metabólica predominantemente presente en los riñones de los ratones macho.

Mutagénesis

La empagliflozin no presentó acción mutágena o clastógena con o sin activación metabólica en el ensayo *in vitro* Ames de mutagénesis bacteriana, en el ensayo *in vitro* L5178Y tk^{+/-} en células de linfoma de ratón y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratas.

Alteración de la fertilidad

La empagliflozin no tuvo ningún efecto en el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano de ratas macho o hembra que recibieron hasta la dosis alta de 700 mg/kg/día (aproximadamente 155 veces la dosis clínica de 25 mg en hombres y mujeres, respectivamente).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Control glucémico

JARDIANCE se ha estudiado en monoterapia y en politerapia con metformin, sulfonilurea, pioglitazone, linagliptin e insulín, así como en pacientes afectados por diabetes tipo 2 con insuficiencia renal leve o moderada.

En los pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con JARDIANCE redujo los valores de hemoglobina A1c (HbA1c) respecto a lo observado con el placebo. La reducción del valor de HbA1c obtenida con JARDIANCE en comparación con el placebo se observó en los subgrupos, incluidos sexo, raza, región geográfica, IMC inicial y duración de la enfermedad.

Monoterapia

Un total de 986 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de doble enmascaramiento controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE en monoterapia.

Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente que no habían recibido tratamiento previo ingresaron en un período abierto de preinclusión con placebo durante 2 semanas. Al final del período de preinclusión, los pacientes que aún no habían logrado un control adecuado y que tenían un valor de HbA1c entre el 7 y el 10% fueron asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg o un fármaco comparativo de referencia.

A la semana 24, el tratamiento con JARDIANCE 10 mg o 25 mg al día había producido reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c ($p < 0.0001$), glucemia en ayunas y peso corporal en comparación con el placebo (consulte la tabla 4 y la figura 3).

Tabla 4 Resultados a la semana 24 de un estudio controlado con placebo de JARDIANCE en monoterapia

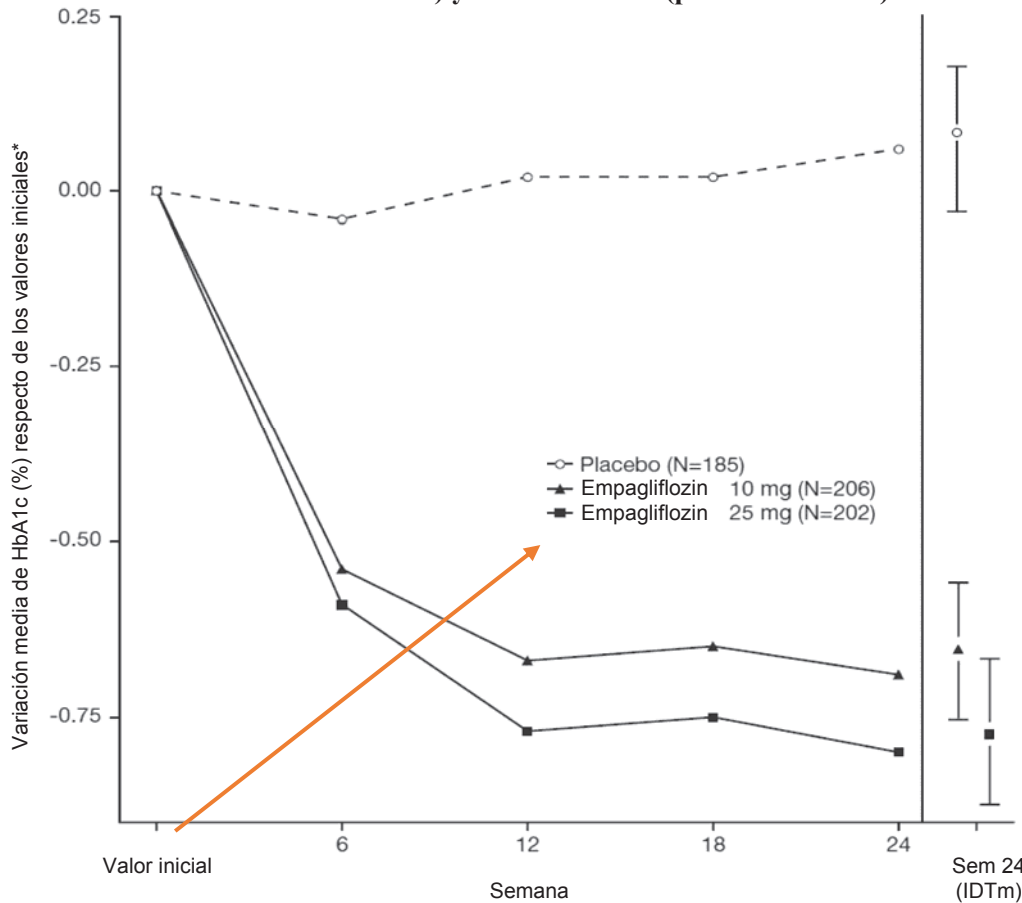
	JARDIANCE 10 mg N = 224	JARDIANCE 25 mg N = 224	Placebo N = 228
HbA1c (%)^a			
Valor inicial (media)	7.9	7.9	7.9
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-0.7	-0.8	0.1
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 97.5%)	-0.7 ^b (-0.9, -0.6)	-0.9 ^b (-1.0, -0.7)	--
Pacientes [n (%)] que lograron un valor de HbA1c < 7%	72 (35%)	88 (44%)	25 (12%)
Glucemia en ayunas (mg/dl)^c			
Valor inicial (media)	153	153	155
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-19	-25	12
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-31 (-37, -26)	-36 (-42, -31)	--
Peso corporal			
Valor inicial (media) en kg	78	78	78
Variación porcentual respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-2.8	-3.2	-0.4
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-2.5 ^b (-3.1, -1.9)	-2.8 ^b (-3.4, -2.2)	--

^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 24 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 24, se imputó el 9.4, 9.4 y 30.7% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

^bValor de p obtenido por ANCOVA: < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal y la región. Peso corporal y glucemia en ayunas: se utilizó el mismo modelo que para HbA1c pero además se incluyeron los valores iniciales de peso corporal y glucemia en ayunas, respectivamente.)

^cGlucemia en ayunas (mg/dl); para JARDIANCE 10 mg, n = 223, para JARDIANCE 25 mg, n = 223, y para el placebo, n = 226

Figura 3 Media ajustada de la variación del valor de HbA1c en cada momento de evaluación (sujetos que finalizaron el estudio) y a la semana 24 (población IDTm): IUOR



*Variación media respecto de los valores iniciales en función de HbA1c inicial, región geográfica y TFGe al inicio.

A la semana 24, la presión arterial sistólica se había reducido de manera estadísticamente significativa en -2.6 mm Hg con respecto al placebo (ajustado por placebo, valor de $p = 0.0231$) en pacientes asignados aleatoriamente a recibir 10 mg de JARDIANCE, y en -3.4 mm Hg (corregido por placebo, valor de $p = 0.0028$) en pacientes asignados aleatoriamente a recibir 25 mg de JARDIANCE.

Politerapia complementaria con metformin

Un total de 637 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio doblemente enmascarado controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE en politerapia con metformin.

Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con un mínimo de 1500 mg de metformin al día ingresaron en un período abierto de preinclusión con placebo durante 2 semanas. Al final del período de preinclusión, los pacientes que aún no habían logrado un control adecuado y tenían un valor de HbA1c entre el 7 y el 10% fueron asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg o JARDIANCE 25 mg.

A la semana 24, el tratamiento con JARDIANCE 10 mg o 25 mg al día había producido reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c (valor de $p < 0.0001$), glucemia en ayunas y peso corporal en comparación con el placebo (consulte la tabla 5).

Tabla 5 Resultados a la semana 24 de un estudio controlado con placebo de JARDIANCE administrado en politerapia con metformin

	JARDIANCE 10 mg + metformin N = 217	JARDIANCE 25 mg + metformin N = 213	Placebo + metformin N = 207
HbA1c (%)^a			
Valor inicial (media)	7.9	7.9	7.9
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-0.7	-0.8	-0.1
Diferencia respecto del placebo + metformin (media ajustada) (IC 95%)	-0.6 ^b (-0.7, -0.4)	-0.6 ^b (-0.8, -0.5)	--
Pacientes [n (%)] que lograron un valor de HbA1c < 7%	75 (38%)	74 (39%)	23 (13%)
Glucemia en ayunas (mg/dl)^c			
Valor inicial (media)	155	149	156
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-20	-22	6
Diferencia respecto del placebo + metformin (media ajustada)	-26	-29	--
Peso corporal			
Media del valor inicial en kg	82	82	80
Variación porcentual respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-2.5	-2.9	-0.5
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-2.0 ^b (-2.6, -1.4)	-2.5 ^b (-3.1, -1.9)	--

^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 24 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 24, se imputó el 9.7, 14.1 y 24.6% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

^bValor de p según ANCOVA < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal y la región. Peso corporal y glucemia en ayunas: se utilizó el mismo modelo que para HbA1c pero además se incluyeron los valores iniciales de peso corporal y glucemia en ayunas, respectivamente.)

^cGlucemia en ayunas (mg/dl); para JARDIANCE 10 mg, $n = 216$, para JARDIANCE 25 mg, $n = 213$, y para el placebo, $n = 207$

A la semana 24, la presión arterial sistólica se había reducido de manera estadísticamente significativa en -4.1 mm Hg con respecto al placebo (corregido por placebo, valor de $p < 0.0001$) con JARDIANCE 10 mg, y en -4.8 mm Hg (corregido por placebo, valor de $p < 0.0001$) con JARDIANCE 25 mg.

Politerapia inicial con metformin

Un total de 1364 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio doblemente enmascarado, aleatorizado, con control activo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE en politerapia con metformin como tratamiento inicial comparado con los correspondientes componentes individuales.

Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente que no habían recibido tratamiento previo ingresaron en un período abierto de preinclusión con placebo durante 2 semanas. Al final del período de preinclusión, los pacientes que aún no habían logrado un control adecuado y que tenían un valor de HbA1c entre el 7 y el 10.5% fueron asignados aleatoriamente a recibir uno de 8 grupos de tratamiento activo: JARDIANCE 10 mg o 25 mg; metformin 1000 mg o 2000 mg; JARDIANCE 10 mg en politerapia con 1000 mg o 2000 mg de metformin; o JARDIANCE 25 mg en politerapia con 1000 mg o 2000 mg de metformin.

En la semana 24, el tratamiento inicial con JARDIANCE en politerapia con metformin había producido reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c (valor de $p < 0.01$) en comparación con los componentes individuales (consulte la tabla 6).

Tabla 6 Parámetros de glucemia a las 24 semanas de un estudio que compara JARDIANCE y metformin con los componentes individuales como tratamiento inicial

	JARDIANCE 10 mg + metformin 1000 mg ^a N=161	JARDIANCE 10 mg + metformin 2000 mg ^a N=167	JARDIANCE 25 mg + metformin 1000 mg ^a N=165	JARDIANCE 25 mg + metformin 2000 mg ^a N=169	JARDIANCE 10 mg N=169	JARDIANCE 25 mg N=163	Metformin 1000 mg ^a N=167	Metformin 2000 mg ^a N=162
HbA1c (%)								
Valor inicial (media)	8.7	8.7	8.8	8.7	8.6	8.9	8.7	8.6
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-2.0	-2.1	-1.9	-2.1	-1.4	-1.4	-1.2	-1.8
Comparación con JARDIANCE (media ajustada) (IC: 95%)	-0.6 ^b (-0.9, -0.4)	-0.7 ^b (-1.0, -0.5)	-0.6 ^c (-0.8, -0.3)	-0.7 ^c (-1.0, -0.5)	--	--	--	--
Comparación con metformin (media ajustada) (IC: 95%)	-0.8 ^b (-1.0, -0.6)	-0.3 ^b (-0.6, -0.1)	-0.8 ^c (-1.0, -0.5)	-0.3 ^c (-0.6, -0.1)	--	--	--	--

^aDosis diaria total de metformin administrada dividida en dos dosis iguales, por día.

^bValor de $p \leq 0.0062$ (El modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) de la población de análisis por intención de tratar modificada [caso observado] incluyó el tratamiento, la función renal, la región, la visita, la visita por interacción de tratamiento y el valor inicial de HbA1c).

^cValor de $p \leq 0.0056$ (El modelo MMRM de la población de análisis por intención de tratar modificada [caso observado] incluyó el tratamiento, la función renal, la región, la visita, la visita por interacción de tratamiento y el valor inicial de HbA1c).

Politerapia complementaria con metformin y sulfonilurea

Un total de 666 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio doblemente enmascarado controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE en politerapia con metformin más una sulfonilurea.

Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con un mínimo de 1500 mg al día de metformin y en tratamiento con una sulfonilurea ingresaron en un período abierto de preinclusión con placebo durante 2 semanas. Al final del período de preinclusión, los pacientes que aún no habían logrado un control adecuado y tenían un valor de HbA1c entre el 7 y el 10% fueron asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg o JARDIANCE 25 mg.

El tratamiento con JARDIANCE 10 mg o 25 mg al día produjo reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c (valor de $p < 0.0001$), glucemia en ayunas y peso corporal en comparación con el placebo (consulte la tabla 7).

Tabla 7 Resultados a la semana 24 de un estudio controlado con placebo de JARDIANCE en politerapia con metformin y sulfonilurea

	JARDIANCE 10 mg + metformin + SU N = 225	JARDIANCE 25 mg + metformin + SU N = 216	Placebo + metformin + SU N = 225
HbA1c (%)^a			
Valor inicial (media)	8.1	8.1	8.2
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-0.8	-0.8	-0.2
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-0.6 ^b (-0.8, -0.5)	-0.6 ^b (-0.7, -0.4)	--
Pacientes [n (%)] que lograron un valor de HbA1c < 7%	55 (26%)	65 (32%)	20 (9%)
Glucemia en ayunas (mg/dl)^c			
Valor inicial (media)	151	156	152
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-23	-23	6
Diferencia respecto del placebo (media ajustada)	-29	-29	--
Peso corporal			
Media del valor inicial en kg	77	78	76
Variación porcentual respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-2.9	-3.2	-0.5
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-2.4 ^b (-3.0, -1.8)	-2.7 ^b (-3.3, -2.1)	--

^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 24 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 24, se imputó el 17.8, 16.7 y 25.3% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

^bValor de p según ANCOVA < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal y la región. Peso corporal y glucemia en ayunas: se utilizó el mismo modelo que para HbA1c pero además se incluyeron los valores iniciales de peso corporal y glucemia en ayunas, respectivamente.)

^cGlucemia en ayunas (mg/dl); para JARDIANCE 10 mg, n = 225, para JARDIANCE 25 mg, n = 215, para el placebo, n = 224

Politerapia con linagliptin complementaria a metformin

Un total de 686 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio doblemente enmascarado con control activo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE 10 mg o 25 mg en politerapia con linagliptin 5 mg frente a los ingredientes individuales.

Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con metformin en una dosis mínima de 1500 mg al día ingresaron en un período de preinclusión con enmascaramiento único con placebo durante 2 semanas. Al final del período de preinclusión, los pacientes que seguían sin control adecuado y tenían un valor de HbA1c entre el 7 y el 10.5% fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1:1 a uno de 5 grupos con tratamiento activo de JARDIANCE 10 mg o 25 mg, linagliptin 5 mg, o linagliptin 5 mg en politerapia con 10 mg o 25 mg de JARDIANCE en un comprimido combinado en dosis fija.

A la semana 24, JARDIANCE 10 mg o 25 mg utilizado en politerapia con linagliptin 5 mg produjo una mejoría estadísticamente significativa en la HbA1c (valor de p < 0.0001) y glucemia en ayunas (valor de p < 0.001) en comparación con los componentes individuales en pacientes que habían tenido un control inadecuado con metformin. El tratamiento con JARDIANCE/linagliptin 25 mg/5 mg o JARDIANCE/linagliptin 10 mg/5 mg diarios también produjo una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal en comparación con linagliptin 5 mg (valor de p < 0.0001). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el peso corporal en comparación con JARDIANCE solo.

Estudio controlado con un fármaco activo frente a glimepiride en politerapia con metformin

Se evaluó la eficacia de JARDIANCE en un estudio doblemente enmascarado y controlado con glimepiride en 1545 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado de la glucemia a pesar de recibir tratamiento con metformin.

Los pacientes con control inadecuado de la glucemia y un valor de HbA1c entre 7 y 10% después de un período de preinclusión de 2 semanas fueron asignados aleatoriamente a recibir glimepiride o JARDIANCE 25 mg.

A la semana 52, JARDIANCE 25 mg y glimepiride habían reducido el valor de HbA1c y la glucemia en ayunas (consulte la tabla 8, figura 4). La diferencia en la magnitud del efecto observado entre JARDIANCE 25 mg y glimepiride excluyó al margen preespecificado de ausencia de inferioridad del 0.3%. La media de la dosis diaria de glimepiride fue de 2.7 mg y la máxima dosis aprobada en los Estados Unidos, 8 mg por día.

Tabla 8 Resultados a la semana 52 obtenidos en un estudio controlado con un fármaco activo en que se comparó JARDIANCE con glimepiride como tratamiento complementario en pacientes con control inadecuado con metformin

	JARDIANCE 25 mg + metformin N = 765	Glimepiride + metformin N = 780
HbA1c (%)^a		
Valor inicial (media)	7.9	7.9
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-0.7	-0.7
Diferencia respecto de la glimepiride (media ajustada) (IC del 97.5%)	-0.07 ^b (-0.15, 0.01)	--
Glucemia en ayunas (mg/dl)^d		
Valor inicial (media)	150	150
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-19	-9
Diferencia respecto de la glimepiride (media ajustada)	-11	--
Peso corporal		
Media del valor inicial en kg	82.5	83
Variación porcentual respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-3.9	2.0
Diferencia respecto de la glimepiride (media ajustada) (IC: 95%)	-5.9 ^c (-6.3, -5.5)	--

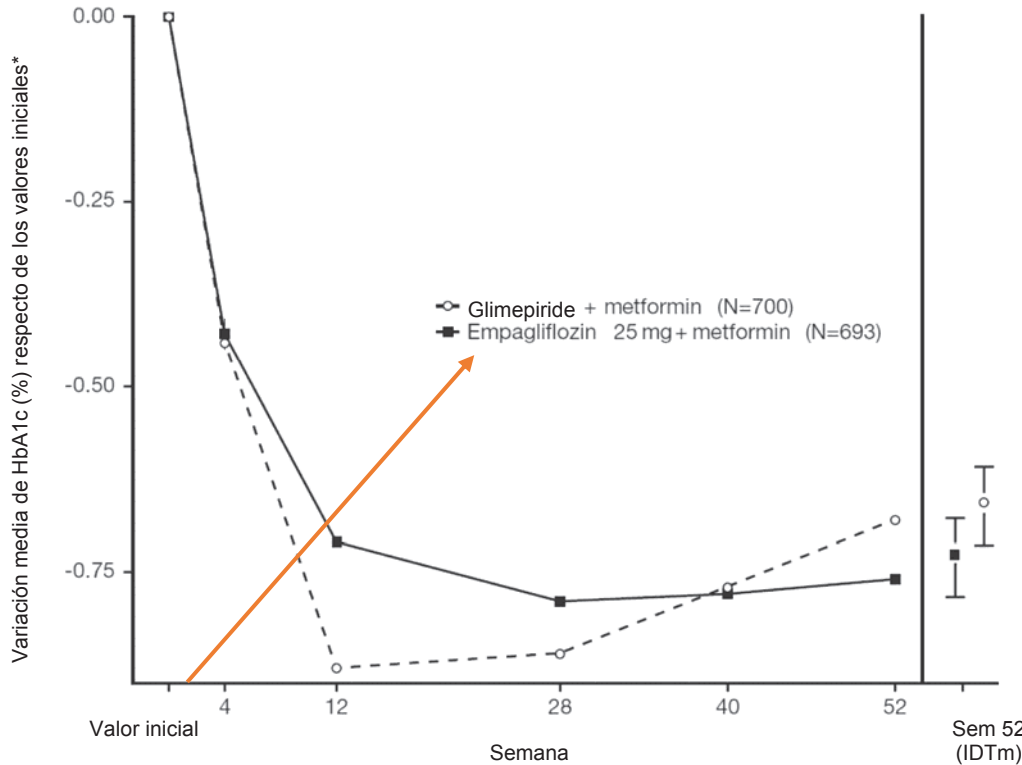
^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 52 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 52, se imputaron datos para el 15.3 y 21.9% de los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 25 mg y glimepiride, respectivamente.

^bValor de p con un modelo ANCOVA de ausencia de inferioridad < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA tiene en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal y la región)

^cValor de p según ANCOVA < 0.0001 (peso corporal y glucemia en ayunas: se utilizó el mismo modelo que para HbA1c pero además se incluyeron los valores iniciales de peso corporal y glucemia en ayunas, respectivamente.)

^dGlucemia en ayunas (mg/dl); para JARDIANCE 25 mg, n = 764, para el placebo, n = 779

Figura 4 Media ajustada de la variación de HbA1c en cada momento de evaluación (sujetos que finalizaron el estudio) y a la semana 52 (población IDTm): IUOR



*Variación media respecto de los valores iniciales en función de HbA1c inicial, región geográfica y TFGe al inicio.

A la semana 52, la variación media ajustada respecto de los valores iniciales de la presión arterial sistólica fue 3.6 mm Hg, en comparación con 2.2 mm Hg con la glimepiride. Las diferencias de la presión arterial sistólica entre los grupos de tratamiento fueron estadísticamente significativas (valor de $p < 0.0001$).

A la semana 104, la variación media ajustada respecto de los valores iniciales en la HbA1c fue -0.75% para JARDIANCE 25 mg y -0.66% para la glimepiride. La variación media ajustada entre tratamientos fue del -0.09% con un intervalo de confianza del 97.5% de (-0.32%, 0.15%), sin incluir el margen preespecificado de ausencia de inferioridad del 0.3%. La media de la dosis diaria de glimepiride fue de 2.7 mg y la máxima dosis aprobada en los Estados Unidos es de 8 mg por día. El análisis de la semana 104 incluyó datos con y sin medicamento de rescate glucémico concomitante, así como los datos fuera del tratamiento. Los datos faltantes de los pacientes que no proporcionaron ninguna información en la visita se imputaron en función de los datos fuera del tratamiento que se observaron. En este análisis de imputación múltiple, el 13.9% de los datos se imputó para JARDIANCE 25 mg y el 12.9%, para la glimepiride.

A la semana 104, JARDIANCE 25 mg al día causó una diferencia estadísticamente significativa en la variación respecto de los valores iniciales en cuanto al peso corporal en comparación con la glimepiride (-3.1 kg para JARDIANCE 25 mg frente a +1.3 kg para la glimepiride; ANCOVA-IUOR, valor de $p < 0.0001$).

Politerapia complementaria con pioglitazone con o sin metformin

Un total de 498 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio doblemente enmascarado controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de JARDIANCE en politerapia con pioglitazone con o sin metformin.

Los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con metformin en una dosis mínima de 1500 mg al día y pioglitazone en dosis no menores de 30 mg al día fueron colocados en un período abierto de preinclusión con placebo durante 2 semanas. Los pacientes que tenían un control inadecuado de la glucemia y un valor de HbA1c entre 7 y 10% después del período de preinclusión fueron asignados aleatoriamente a recibir el placebo, JARDIANCE 10 mg o JARDIANCE 25 mg.

El tratamiento con JARDIANCE 10 mg o 25 mg al día produjo reducciones estadísticamente significativas en los valores

de HbA1c (valor de $p < 0.0001$), glucemia en ayunas y peso corporal en comparación con el placebo (consulte la tabla 9).

Tabla 9 Resultados del estudio controlado con placebo de JARDIANCE en politerapia con pioglitazone

	JARDIANCE 10 mg + pioglitazone N = 165	JARDIANCE 25 mg + pioglitazone N = 168	Placebo + pioglitazone N = 165
HbA1c (%)^a			
Valor inicial (media)	8.1	8.1	8.2
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-0.6	-0.7	-0.1
Diferencia respecto del placebo + pioglitazone (media ajustada) (IC: 95%)	-0.5 ^b (-0.7, -0.3)	-0.6 ^b (-0.8, -0.4)	--
Pacientes [n (%)] que lograron un valor de HbA1c < 7%	36 (24%)	48 (30%)	12 (8%)
Glucemia en ayunas (mg/dl)^c			
Valor inicial (media)	152	152	152
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-17	-22	7
Diferencia respecto del placebo + pioglitazone (media ajustada) (CI: 97.5%)	-23 ^b (-31.8, -15.2)	-28 ^b (-36.7, -20.2)	--
Peso corporal			
Media del valor inicial en kg	78	79	78
Variación porcentual respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-2.0	-1.8	0.6
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-2.6 ^b (-3.4, -1.8)	-2.4 ^b (-3.2, -1.6)	--

^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 24 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 24, se imputó el 10.9, 8.3, y 20.6% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

^bValor de p según ANCOVA < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal y la medicación de base. Peso corporal y glucemia en ayunas: se utilizó el mismo modelo que para HbA1c pero además se incluyeron los valores iniciales de peso corporal y glucemia en ayunas, respectivamente.)

^cGlucemia en ayunas (mg/dl); para JARDIANCE 10 mg, $n = 163$

Politerapia complementaria con insulina con o sin metformin y/o sulfonilureas

Un total de 494 pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado que recibían insulina sola o insulina en politerapia con fármacos orales participaron en un estudio doblemente enmascarado y controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia de JARDIANCE como tratamiento complementario a la insulina durante 78 semanas.

Los pacientes ingresaron a un período de preinclusión con placebo de 2 semanas en el que recibieron tratamiento con insulina basal (p. ej., insulina glargine, insulina detemir o insulina NPH) con o sin tratamiento de base con metformin y/o sulfonilurea. Después del período de preinclusión, los pacientes que tenían un control inadecuado de la glucemia fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento complementario con JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg o el placebo. Se mantuvo a los pacientes con una dosis estable de insulina antes de la inscripción en el estudio, durante el período de preinclusión y en las primeras 18 semanas de tratamiento. Para las 60 semanas restantes, podía ajustarse la dosis de insulina. La media de la dosis diaria total de insulina al inicio fue 45.1, 48.4 y 47.8 UI para JARDIANCE 10 mg, 25 mg y el placebo, respectivamente.

JARDIANCE en politerapia con insulín (con o sin metformín y/o sulfonilurea) produjo mejorías estadísticamente significativas en el valor de HbA1c y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo después de 18 y 78 semanas de tratamiento (consulte la tabla 10). JARDIANCE 10 mg o 25 mg diariamente produjo también una mayor reducción porcentual estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo.

Tabla 10 Resultados a las semanas 18 y 78 de un estudio controlado con placebo de JARDIANCE administrado en politerapia con insulín

	18 semanas (ningún ajuste de la dosis de insulín)			78 semanas (dosis insulín ajustable después de 18 semanas)		
	JARDIANCE 10 mg + insulín N = 169	JARDIANCE 25 mg + insulín N = 155	Placebo + insulín N = 170	JARDIANCE 10 mg + insulín N = 169	JARDIANCE 25 mg + insulín N = 155	Placebo + insulín N = 170
HbA1c (%)^a						
Valor inicial (media)	8.3	8.3	8.2	8.3	8.3	8.2
Variación con respecto del inicio (media ajustada)	-0.6	-0.7	0	-0.4	-0.6	0.1
Diferencia con respecto del placebo (media ajustada) (IC: 97.5%)	-0.6 ^b (-0.8, -0.4)	-0.7 ^b (-0.9, -0.5)	--	-0.5 ^b (-0.7, -0.3)	-0.7 ^b (-0.9, -0.5)	--
Pacientes (%) que lograron un valor de HbA1c < 7%	18.0	19.5	5.5	12.0	17.5	6.7
Glucemia en ayunas (mg/dl)						
Valor inicial (media)	138	146	142	138	146	142
Variación con respecto del inicio (media ajustada, ES)	-17.9 (3.2)	-19.1 (3.3)	10.4 (3.1)	-10.1 (3.2)	-15.2 (3.4)	2.8 (3.2)
Diferencia con respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-28.2 ^b (-37.0, -19.5)	-29.5 ^b (-38.4, -20.6)	--	-12.9 ^c (-21.9, 3.9)	-17.9 ^b (-27.0, -8.8)	--
Peso corporal						
Media del valor inicial en kg	92	95	90	92	95	90
Variación porcentual con respecto del inicio (media ajustada)	-1.8	-1.4	-0.1	-2.4	-2.4	0.7
Diferencia con respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-1.7 ^d (-3.0, -0.5)	-1.3 ^e (-2.5, -0.0)	--	-3.0 ^b (-4.4, -1.7)	-3.0 ^b (-4.4, -1.6)	--

^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en las semanas 18 y 78 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 18, se imputó el 21.3, 30.3 y 21.8% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente. A la semana 78, se imputó el 32.5, 38.1 y 42.4% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

^bValor de p según ANCOVA < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento y la región; glucemia en ayunas: el modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) toma en cuenta el valor inicial de glucemia en ayunas, el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la región, la visita y la visita por interacción de tratamiento. Peso corporal: el modelo MMRM toma en cuenta el valor inicial del peso corporal; el valor inicial de HbA1c; el tratamiento; la región; la visita, y la visita por interacción de tratamiento.

^cvalor de p = 0.0049

^dvalor de p = 0.0052

^evalor de p = 0.0463

Uso complementario con insulina MDI con o sin metformina

Un total de 563 pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con múltiples inyecciones diarias (MDI) de insulina (dosis diaria total > 60 UI), sola o en combinación con metformina, participaron en un estudio doblemente enmascarado controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia de JARDIANCE como tratamiento complementario a insulina MDI durante 18 semanas.

Los pacientes ingresaron en un período de preinclusión con placebo de 2 semanas en el que recibieron tratamiento con insulina MDI con o sin tratamiento de base con metformina. Después del período de preinclusión, los pacientes que tenían un control inadecuado de la glucemia fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento complementario con JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg o placebo. Se mantuvo a los pacientes con una dosis estable de insulina antes de la inscripción en el estudio, durante el período de preinclusión y en las primeras 18 semanas de tratamiento. La media de la dosis diaria total de insulina al inicio fue 88.6 UI, 90.4 UI y 89.9 UI para JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y el placebo, respectivamente.

JARDIANCE 10 mg o 25 mg diariamente en politerapia con insulina MDI (con o sin metformina) produjo reducciones estadísticamente significativas en el valor de HbA1c en comparación con el placebo después de 18 semanas de tratamiento (consulte la tabla 11).

Tabla 11 Resultados a la semana 18 de un estudio controlado con placebo de JARDIANCE administrado en politerapia con insulina y con o sin metformina

	JARDIANCE 10 mg + insulina +/- metformina N = 186	JARDIANCE 25 mg + insulina +/- metformina N = 189	Placebo + insulina +/- metformina N = 188
HbA1c (%)^a			
Valor inicial (media)	8.4	8.3	8.3
Variación con respecto del inicio (media ajustada)	-0.9	-1.0	-0.5
Diferencia con respecto del placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-0.4 ^b (-0.6, -0.3)	-0.5 ^b (-0.7, -0.4)	--

^aPoblación de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 18 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 18, se imputó el 23.7%, 22.8% y 23.4% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 10 mg, JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

^bValor de p según ANCOVA < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal, la región geográfica y la medicación de base).

Durante un período de extensión con tratamiento de hasta 52 semanas, se podía ajustar la insulina para alcanzar objetivos definidos de los niveles de glucosa. El cambio con respecto al valor inicial en la HbA1c se mantuvo de 18 a 52 semanas con JARDIANCE 10 mg y 25 mg. Después de 52 semanas, JARDIANCE 10 mg o 25 mg diariamente produjo una mayor reducción porcentual estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo (valor de p < 0.0001). La media de la variación en el peso corporal con respecto del valor inicial fue -1.95 kg para JARDIANCE 10 mg y -2.04 kg para JARDIANCE 25 mg.

Insuficiencia renal

Un total de 738 pacientes con diabetes tipo 2 y un valor inicial de TFGe de menos de 90 ml/min/1.73 m² participaron en un estudio aleatorizado, doblemente enmascarado, controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de JARDIANCE en pacientes que tenían diabetes tipo 2 e insuficiencia renal. La población de ensayo constó de 290 pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe: 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m²), 374 con insuficiencia renal moderada (TFGe: 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²), y 74 con insuficiencia renal grave (TFGe menos de 30 ml/min/1.73 m²). Un total de 194 pacientes con insuficiencia renal moderada presentaron un valor inicial de TFGe de 30 a menos de 45 ml/min/1.73 m² y 180 pacientes, un valor inicial de TFGe de 45 a menos de 60 ml/min/1.73 m².

A la semana 24, JARDIANCE 25 mg había producido una reducción estadísticamente significativa de HbA1c respecto del placebo en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (consulte la tabla 12). También se observó una

reducción estadísticamente significativa respecto del placebo con JARDIANCE 25 mg en pacientes con insuficiencia renal leve [-0.7 (IC 95%: -0.9, -0.5)] o moderada [-0.4 (CI 95%: -0.6, -0.3)], y con JARDIANCE 10 mg en pacientes con insuficiencia renal leve [-0.5 (CI 95%: -0.7, -0.3)].

La eficacia hipoglucemiante de JARDIANCE 25 mg disminuyó a medida que se redujo el nivel de función renal en el intervalo de leve a moderado. La media de las variaciones de HbA1c calculada por el método de mínimos cuadrados a las 24 semanas fue del -0.6, -0.5 y -0.2% para pacientes con un valor inicial de TFG_e de 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m², 45 a menos de 60 ml/min/1.73 m² y 30 a menos de 45 ml/min/1.73 m², respectivamente [consulte *Posología y administración (2)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. Para el placebo, la media de las variaciones de HbA1c calculada por el método de mínimos cuadrados a las 24 semanas fue del 0.1, -0.1 y 0.2% para pacientes con un valor inicial de TFG_e de 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m², 45 a menos de 60 ml/min/1.73 m² y 30 a menos de 45 ml/min/1.73 m², respectivamente.

Tabla 12 Resultados a la semana 24 (IUOR) de un estudio controlado con placebo sobre JARDIANCE en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal

	Insuficiencia leve y moderada ^b
	JARDIANCE 25 mg
HbA1c	
Número de pacientes	n = 284
Comparación con el placebo (media ajustada) (IC: 95%)	-0.5 ^a (-0.6, -0.4)

^avalor de p < 0.0001 (HbA1c: el modelo ANCOVA toma en cuenta el valor inicial de HbA1c, el tratamiento, la función renal y la medicación de base.)

^bTFG_e: 30 a menos de 90 ml/min/1.73 m², población de análisis por intención de tratar modificada. Los datos que faltaban en la semana 24 fueron reemplazados por la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio. A la semana 24, se imputó el 24.6 y 26.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a recibir JARDIANCE 25 mg y placebo, respectivamente.

En los pacientes con insuficiencia renal grave, los análisis de las variaciones de HbA1c y glucemia en ayunas no mostraron ningún efecto apreciable del tratamiento con JARDIANCE 25 mg en comparación con el placebo [consulte *Posología y administración (2.2)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

14.2 Desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

El efecto de JARDIANCE sobre el riesgo cardiovascular en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y estable se evaluó en el estudio EMPA-REG OUTCOME, un ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con enmascaramiento doble y de grupos paralelos. En el estudio se comparó el riesgo de sufrir un evento adverso cardiovascular mayor entre JARDIANCE y un placebo cuando estos se agregaron a, y se utilizaron de forma concomitante con, tratamientos habituales para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se indicó mantener estable la coadministración de los medicamentos antidiabéticos durante las primeras 12 semanas del ensayo. De allí en adelante, los tratamientos ateroscleróticos y antidiabéticos se podían ajustar a discreción de los investigadores para garantizar que el tratamiento de los participantes reflejara la atención habitual para estas enfermedades.

Se trató a un total de 7020 pacientes (JARDIANCE 10 mg = 2345; JARDIANCE 25 mg = 2342; placebo = 2333), y se les hizo seguimiento durante una mediana de 3.1 años. La población del estudio fue aproximadamente un 72% blanca, un 22% asiática y un 5% negra. La media de edad fue de 63 años; alrededor del 72% eran hombres.

Al inicio todos los pacientes del estudio tenían diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlada (HbA1c mayor o igual al 7%). Al inicio la media de la HbA1c era del 8.1%, y el 57% de los participantes había tenido diabetes durante más de 10 años. Aproximadamente el 31%, 22% y 20% manifestaron a los investigadores antecedentes de neuropatía, retinopatía y nefropatía, respectivamente, y la media de la TFG_e era 74 ml/min/1.73 m². Al inicio se trató a los pacientes con uno (~ 30%) o más (~ 70%) medicamentos antidiabéticos, incluidos metformin (74%), insulín (48%) y sulfonilurea (43%).

Al inicio todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, incluidos una (82%) o más (18%) de las siguientes: antecedentes documentados de arteriopatía coronaria (76%), accidente cerebrovascular (23%) o arteriopatía periférica (21%). Al inicio la presión arterial sistólica media era 136 mm Hg, la presión arterial diastólica media era 76 mm Hg, el LDL medio era 86 mg/dl, el HDL medio era 44 mg/dl y la media del cociente de albúmina/creatinina en orina (UACR) era 175 mg/g. Al inicio se trató a aproximadamente el 81% de los pacientes con inhibidores del sistema renina-angiotensina, 65% con betabloqueantes, 43% con diuréticos, 77% con estatinas y 86% con antiplaquetarios (mayormente aspirin).

El criterio principal de valoración del EMPA-REG OUTCOME fue el tiempo hasta el primer evento adverso cardiovascular mayor. Se definió como evento adverso cardiovascular mayor a una muerte cardiovascular o a un infarto de miocardio no mortal, o a un accidente cerebrovascular no mortal. El plan de análisis estadístico tenía preespecificado combinar las dosis de 10 y 25 mg. Se usó un modelo Cox de riesgos instantáneos proporcionales para evaluar la no inferioridad frente al margen de riesgo preespecificado de 1.3 para el cociente de riesgos instantáneos de eventos adversos cardiovasculares mayores y la superioridad sobre los eventos adversos cardiovasculares mayores si se demostraba la no inferioridad. El error tipo 1 se controló a lo largo de múltiples pruebas mediante una estrategia de prueba jerárquica.

JARDIANCE redujo significativamente el riesgo de surgimiento del primer criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR: 0.86; IC del 95% 0.74, 0.99). El efecto del tratamiento se debió a una reducción significativa en el riesgo de muerte cardiovascular en los sujetos aleatorizados para recibir empagliflozin (HR: 0.62; IC del 95% 0.49, 0.77), sin cambios en el riesgo de infarto de miocardio no mortal o de accidente cerebrovascular no mortal (consulte la tabla 13 y las figuras 5 y 6). Los resultados de las dosis de 10 mg y 25 mg de empagliflozin concordaron con los de los grupos de dosis combinadas.

Tabla 13 Efecto del tratamiento para el criterio principal de valoración compuesto, y sus componentes^a

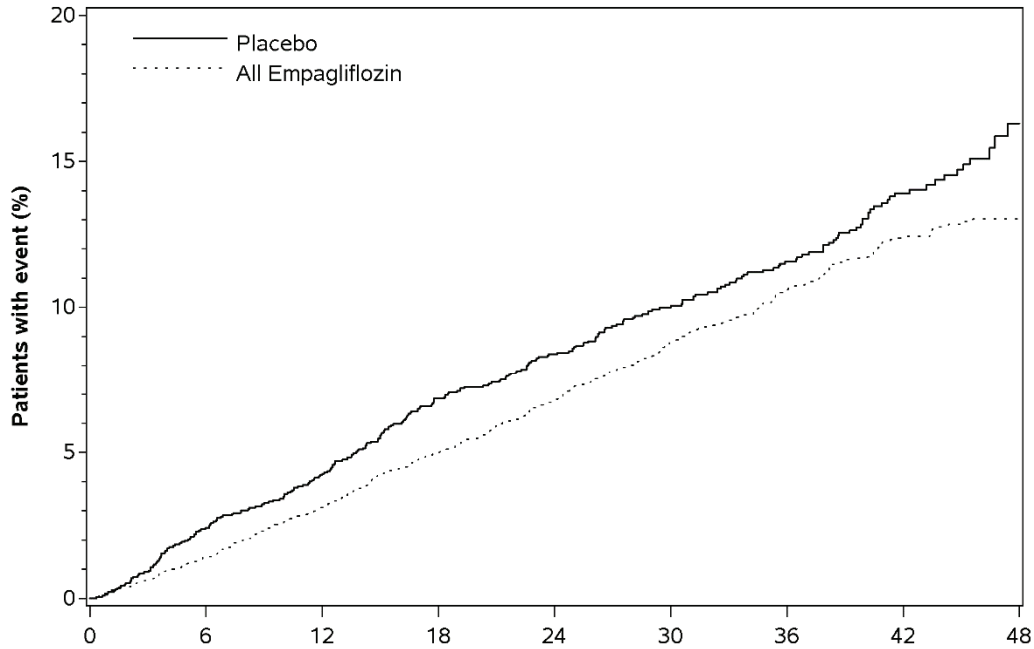
	Placebo N = 2333	JARDIANCE N = 4687	Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (IC del 95%)
Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal (tiempo hasta el primer episodio) ^b	282 (12.1%)	490 (10.5%)	0.86 (0.74, 0.99)
Infarto de miocardio no mortal ^c	121 (5.2%)	213 (4.5%)	0.87 (0.70, 1.09)
Accidente cerebrovascular no mortal ^c	60 (2.6%)	150 (3.2%)	1.24 (0.92, 1.67)
Muerte cardiovascular ^c	137 (5.9%)	172 (3.7%)	0.62 (0.49, 0.77)

^aConjunto tratado (pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento en estudio).

^bValor de p para superioridad (bilateral) 0.04.

^cCantidad total de eventos.

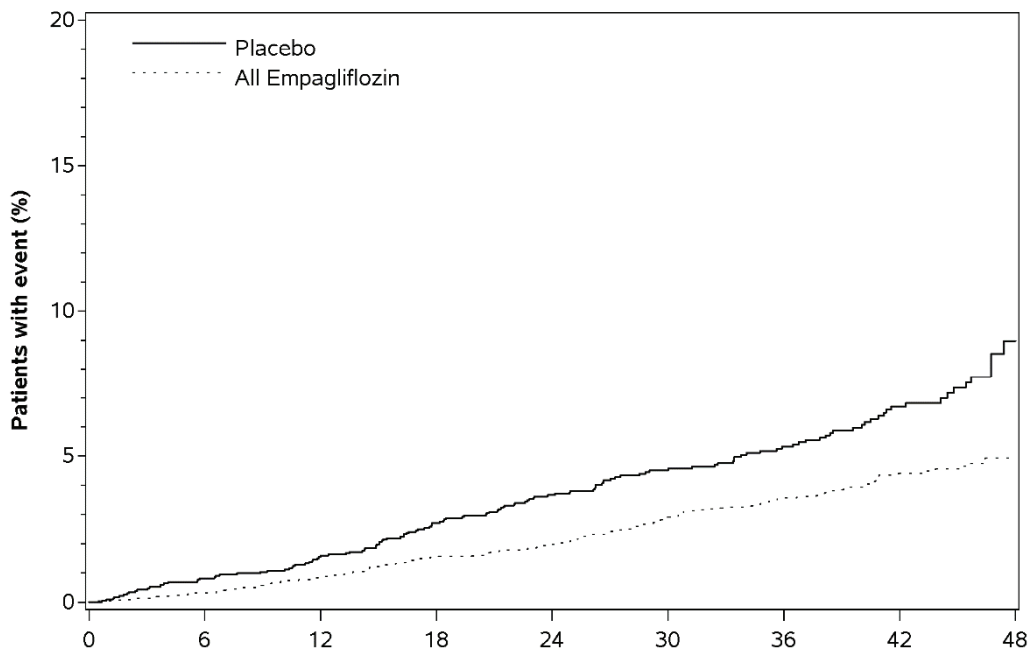
Figura 5 Incidencia acumulada estimada del primer evento adverso cardiovascular mayor



Subjects at risk

	Month								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166
All Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370

Figura 6 Incidencia acumulada estimada de muerte cardiovascular



Subjects at risk

	Month								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
All Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414

La eficacia de JARDIANCE sobre la muerte cardiovascular concordó generalmente entre los mayores subgrupos demográficos y de enfermedad.

Se obtuvo el estado vital para el 99.2% de los sujetos del ensayo. Durante el ensayo EMPA-REG OUTCOME se registró un total de 463 muertes. La mayoría de estas muertes se categorizaron como cardiovasculares. Las muertes no cardiovasculares fueron solo una pequeña proporción de las muertes y estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento (2.1% en pacientes tratados con JARDIANCE, y 2.4% de los pacientes tratados con placebo).

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

JARDIANCE comprimidos está disponible en concentraciones de 10 mg y 25 mg, según se describe a continuación:

Comprimidos de 10 mg: comprimidos de color amarillo claro, redondos, biconvexos, biselados y recubiertos, que de un lado tienen grabado en bajorrelieve “S 10” y del otro, el símbolo de la empresa Boehringer Ingelheim.

Fascos de 30 (NDC 0597-0152-30)

Fascos de 90 (NDC 0597-0152-90)

Cajas que contienen 3 blísteres de 10 comprimidos cada uno (3 x 10) (NDC 0597-0152-37), envase institucional.

Comprimidos de 25 mg: comprimidos de color amarillo claro, ovalados, biconvexos y recubiertos, que de un lado tienen grabado en bajorrelieve “S 25” y del otro, el símbolo de la empresa Boehringer Ingelheim.

Fascos de 30 (NDC 0597-0153-30)

Fascos de 90 (NDC 0597-0153-90)

Cajas que contienen 3 blísteres de 10 comprimidos cada uno (3 x 10) (NDC 0597-0153-37), envase institucional.

Debe ser despachado en un envase bien cerrado según la definición de la USP.

Almacenamiento

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) (consultar la definición de temperatura ambiente controlada de la USP).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por FDA (información para el paciente).

Instrucciones

Indique a los pacientes que consulten la Información para el paciente antes de comenzar el tratamiento con JARDIANCE y que la vuelvan a leer cada vez que renueven la receta. Indique a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico si presentan cualquier síntoma extraño o si alguno de sus síntomas conocidos persiste o empeora.

Informe a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios de JARDIANCE y de otras modalidades de tratamiento. Informe también a los pacientes de la importancia de seguir las instrucciones respecto a la dieta, hacer actividad física con regularidad, hacerse periódicamente mediciones de la glucemia y pruebas de HbA1c, reconocer y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y hacerse evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Aconseje al paciente que busque asesoramiento médico sin demora durante períodos de estrés tales como en caso de fiebre, traumatismo, infección o una intervención quirúrgica, ya que sus necesidades respecto al medicamento podrían cambiar.

Indique a los pacientes que tomen JARDIANCE únicamente de la manera indicada. Si se salta una dosis, el paciente deberá tomarla en cuanto lo recuerde. Indique a los pacientes que no tomen el doble en su próxima dosis.

Informe a los pacientes de que las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de JARDIANCE son infecciones de las vías urinarias e infecciones genitales de origen micótico.

Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo del tratamiento con JARDIANCE para un feto [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Indique a las mujeres con capacidad de procrear que comuniquen los embarazos a sus médicos lo antes posible.

Advierta a las mujeres de que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Hipotensión

Informe a los pacientes de que podrían sufrir hipotensión con JARDIANCE y aconséjeles que se comuniquen con su profesional de la salud si presentan tales síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Informe a los pacientes de que la deshidratación podría aumentar el riesgo de hipotensión y que deben consumir suficiente líquido.

Cetoacidosis

Informe a los pacientes de que la cetoacidosis es una afección grave y potencialmente mortal. Se han comunicado casos de cetoacidosis durante el uso de JARDIANCE. Indíqueles a los pacientes que controlen las cetonas (cuando sea posible) si aparecen síntomas indicativos de cetoacidosis aunque la glucemia no sea elevada. Si se presentan síntomas de cetoacidosis (incluidos náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y dificultad para respirar), indique a los pacientes que suspendan la administración de JARDIANCE y busquen asesoría médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Lesión renal aguda

Informe a los pacientes de que se han notificado casos de lesión renal aguda durante el uso de JARDIANCE. Advierta a los pacientes de que deberán buscar asesoramiento médico inmediatamente en situaciones de ingesta oral reducida (por ejemplo, por enfermedad o ayuno agudos) o aumento de pérdida de líquido (por ejemplo, por vómitos, diarrea o exposición excesiva al calor), ya que quizás sea apropiado suspender temporalmente el tratamiento con JARDIANCE en tales situaciones [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Infecciones graves de las vías urinarias

Informe a los pacientes de la posibilidad de que surjan infecciones de las vías urinarias, que pueden ser graves. Ofrezcales información sobre los síntomas de las infecciones de las vías urinarias, e indíqueles que busquen asesoramiento médico si les aparecen esos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Infecciones genitales de origen micótico en las mujeres (p. ej., vulvovaginitis)

Informe a las pacientes de que podrían contraer infecciones vaginales por levaduras y ofrezcales información sobre los signos y síntomas de las mismas. Bríndeles asesoría sobre sus opciones terapéuticas e indíqueles cuándo deben buscar asesoramiento médico [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Infecciones genitales de origen micótico en los hombres (p. ej., balanitis o balanopostitis)

Informe a los pacientes varones de que podrían contraer infecciones penianas por levaduras (p. ej., balanitis o balanopostitis), especialmente si no están circuncidados o tienen infecciones crónicas y recurrentes. Ofrezcales información sobre los signos y síntomas de la balanitis y la balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o prepucio del pene). Bríndeles asesoría sobre sus opciones terapéuticas e indíqueles cuándo deben buscar asesoramiento médico [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, como urticaria y angioedema, con el tratamiento con JARDIANCE. Advierta a los pacientes de que deben comunicar inmediatamente toda reacción cutánea o angioedema y suspender el fármaco hasta que hayan consultado con el médico prescriptor [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Análisis clínicos

Informe a los pacientes de que es necesario evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JARDIANCE y periódicamente de allí en adelante.

Informe a los pacientes que es de esperar que presenten altas concentraciones de glucosa en los análisis de orina durante el tratamiento con JARDIANCE.

Informe a los pacientes de que la respuesta a todos los tratamientos para la diabetes debe ser controlada mediante mediciones periódicas de la glucemia y de los valores de HbA1c, con el objetivo de disminuirlos hacia el límite de la normalidad. Los análisis de la hemoglobina A1C son particularmente útiles para evaluar el control de la glucemia a largo plazo.

Distribuido por:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

Comercializado por:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

y
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285 EE. UU.

Con licencia de:
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. es el propietario de las marcas comerciales Jardiance® y EMPA-REG OUTCOME® o las usa bajo licencia.

Las otras marcas comerciales mencionadas son propiedad de terceros que no están afiliados a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT5728RL112017

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
JARDIANCE® (jar DÍ ans)
(empagliflozin)
Tablets

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JARDIANCE?

JARDIANCE puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Deshidratación.** En algunas personas, JARDIANCE puede causar deshidratación (pérdida de agua y sales del cuerpo). La deshidratación puede causar mareos, desvanecimiento, aturdimiento o debilidad, especialmente al ponerse de pie (hipotensión ortostática).

Su riesgo de deshidratación puede ser mayor si usted:
 - tiene la presión arterial baja;
 - toma medicamentos para bajar la presión arterial, como diuréticos;
 - sigue una dieta baja en sodio (sal);
 - tiene problemas de los riñones;
 - tiene por lo menos 65 años de edad.
- **Infección vaginal por levaduras.** Las mujeres que toman JARDIANCE podrían contraer infecciones vaginales por levaduras. Algunos de los síntomas de una infección vaginal por levaduras son:
 - olor procedente de la vagina;
 - flujo vaginal blanco o amarillento (que puede ser grumoso o tener un aspecto parecido al del requesón);
 - picazón vaginal.
- **Infección por levaduras del pene (balanitis o balanopostitis).** Los hombres que toman JARDIANCE podrían contraer una infección por levaduras en la piel que rodea el pene. Algunos hombres que no estén circuncidados podrían sufrir una hinchazón en el pene que dificulte retraer la piel que rodea la cabeza del pene. Otros síntomas de infección por levaduras del pene son:
 - enrojecimiento, picazón o hinchazón del pene;
 - sarpullido en el pene;
 - secreción maloliente procedente del pene;
 - dolor de la piel que rodea el pene.

Hable con su médico sobre lo que debe hacer si le aparecen síntomas de una infección por levaduras en la vagina o el pene. Es posible que su médico le recomiende que use un medicamento de venta libre contra los hongos. Comuníquese con su médico de inmediato si sus síntomas no desaparecen a pesar de usar un medicamento de venta libre contra los hongos.

¿Qué es JARDIANCE?

- JARDIANCE es un medicamento de venta con receta que se usa:
 - junto con la dieta y el ejercicio para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2
 - para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes tipo 2 y con enfermedad cardiovascular conocida.
- JARDIANCE no está indicado para personas con diabetes tipo 1.
- JARDIANCE no está indicado para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cuerpos cetónicos en la sangre o la orina).
- Se desconoce si JARDIANCE es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar JARDIANCE?

No tome JARDIANCE si usted:

- le tiene alergia a la empagliflozin o a cualquiera de los componentes de JARDIANCE. Al final de este folleto verá una lista de los componentes de JARDIANCE;
- tiene problemas graves de los riñones o recibe diálisis.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar a usar JARDIANCE?

Antes de tomar JARDIANCE, informe a su médico si:

- tiene problemas de los riñones;
- tiene problemas del hígado;
- tiene antecedentes de infecciones de las vías urinarias o problemas para orinar;
- va a someterse a una cirugía;
- come menos debido a una enfermedad, una cirugía o un cambio en su alimentación;
- tiene o ha tenido problemas con el páncreas, incluidas pancreatitis o cirugía del páncreas;
- bebe alcohol con mucha frecuencia o bebe mucho alcohol en un período breve (bebe compulsivamente);
- tiene cualquier otra afección;
- está embarazada o tiene intenciones de quedar embarazada. JARDIANCE puede perjudicar al bebé en gestación. Si usted queda embarazada durante el tratamiento con JARDIANCE, informe a su médico lo más pronto posible. Consulte con el médico sobre la mejor manera de controlarse la glucemia (concentración de azúcar en la sangre) durante el embarazo;
- está amamantando o tiene intenciones de amamantar. JARDIANCE puede pasar a la leche materna y perjudicar a su bebé. Consulte con el médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted toma JARDIANCE. No amamante durante el tratamiento con JARDIANCE.

Informe a su médico sobre todas los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre,

las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

JARDIANCE puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan, y otros medicamentos pueden afectar la acción de JARDIANCE.

En particular, dígame al médico si usa:

- diuréticos
- insulina u otros medicamentos que pueden disminuir su valor de glucemia

Pídale una lista de estos medicamentos a su médico o farmacéutico si no sabe si su medicamento se menciona anteriormente.

¿Cómo debo tomar JARDIANCE?

- Tome JARDIANCE exactamente como se lo indique su médico.
- Tome JARDIANCE por vía oral 1 vez al día todas las mañanas, con o sin alimentos.
- El médico podría cambiarle la dosis si es necesario.
- Si se salta alguna dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Si no lo recuerda hasta la hora de su próxima dosis, sátese la dosis olvidada y vuelva a su horario habitual. No tome dos dosis de JARDIANCE al mismo tiempo. Si tiene preguntas sobre una dosis omitida, consulte con su médico.
- Es posible que el médico le indique que tome JARDIANCE junto con otros medicamentos para la diabetes. Si JARDIANCE se toma junto con ciertos otros medicamentos para la diabetes, podría aumentar la frecuencia de hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre). Consulte "**¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de JARDIANCE?**".
- Si toma un exceso de JARDIANCE, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.
- Si su organismo está bajo algún tipo de estrés, como fiebre, un traumatismo (como un accidente de automóvil), una infección o una intervención quirúrgica, es posible que cambie la cantidad de medicamento para la diabetes que necesite. Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, informe de inmediato a su médico y siga sus instrucciones.
- Mídase la glucemia tal como se lo indique su médico.
- Durante su tratamiento con JARDIANCE, continúe con la dieta y el programa de ejercicios que le hayan indicado.
- Consulte con su médico sobre cómo prevenir, reconocer y tratar la hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre), hiperglucemia (exceso de azúcar en la sangre) y las complicaciones de la diabetes.
- Su médico le vigilará la diabetes mediante análisis de sangre periódicos, en los que se determinará su glucemia y su hemoglobina HbA1c.
- Durante su tratamiento con JARDIANCE quizás tenga azúcar en la orina, que se detectará en un análisis de orina.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de JARDIANCE?

JARDIANCE puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JARDIANCE?**".
- **Cetoacidosis (aumento de las cetonas en la sangre o la orina).** Ha ocurrido cetoacidosis en personas con **diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2** durante el tratamiento con JARDIANCE. La cetoacidosis es una afección grave que puede requerir tratamiento en el hospital. La cetoacidosis puede causar la muerte. **Puede ocurrir cetoacidosis con JARDIANCE incluso si su nivel de azúcar en sangre es inferior a 250 mg/dl. Deje de tomar JARDIANCE y llame inmediatamente al médico si presenta alguno de los siguientes síntomas:**
 - náuseas
 - vómitos
 - dolor en la zona del estómago (abdominal)
 - cansancio
 - dificultad para respirar
- **Infecciones urinarias graves.** Han ocurrido infecciones graves de las vías urinarias que pueden requerir hospitalización en personas que toman JARDIANCE. Dígame al médico si tiene signos o síntomas de una infección urinaria, como sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia, necesidad de orinar de inmediato, dolor en la parte inferior del estómago (pelvis) o sangre en la orina. A veces se podría presentar fiebre, dolor de espalda, náuseas o vómitos.
- **Hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre).** Si usted toma JARDIANCE con otro medicamento que puede causar una hipoglucemia, tal como una sulfonilurea o insulina, corre un mayor riesgo de que se produzca hipoglucemia. Es posible que haya que reducirle la dosis de sulfonilurea o de insulina mientras reciba JARDIANCE. Algunos de los signos y síntomas de hipoglucemia son:
 - dolor de cabeza
 - somnolencia
 - debilidad
 - irritabilidad
 - hambre
 - latidos cardíacos rápidos
 - confusión
 - temblores o sensación de nerviosismo
 - mareos
 - sudores

- **Problemas de los riñones.** Ha ocurrido lesión renal repentina en personas que tomaban JARDIANCE. Hable inmediatamente con el médico si:
 - disminuye la cantidad de comida o bebida que ingiere (por ejemplo, si está enfermo o no puede comer), o
 - pierde líquido corporal (por ejemplo, a través de vómitos, diarrea, o por estar en el sol demasiado tiempo)
 - **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).** Se han producido reacciones alérgicas graves en personas que recibían JARDIANCE. Algunos de los síntomas son:
 - hinchazón de la cara, los labios, la garganta y otras zonas de la piel
 - dificultad para tragar o respirar
 - zonas enrojecidas y abultadas en la piel (urticaria)Si tiene cualquiera de estos síntomas, deje de tomar JARDIANCE y llame inmediatamente al médico o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano.
 - **Aumento de las grasas en la sangre (colesterol).**
- Estos no son todos los efectos secundarios posibles de JARDIANCE. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico.
- Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar JARDIANCE?

Guarde JARDIANCE a temperatura ambiente, de 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C).

Información general sobre el uso seguro y eficaz de JARDIANCE.

A veces los medicamentos se recetan con fines diferentes de los indicados en la información para el paciente. No use JARDIANCE para una afección para la que no haya sido recetado. No les dé JARDIANCE a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría hacerles daño.

En esta información para el paciente se resumen los datos más importantes sobre JARDIANCE. Si desea obtener más información, consulte con su médico. Puede pedir a su farmacéutico o médico información sobre JARDIANCE dirigida a profesionales de la salud. Para más información sobre JARDIANCE, visite www.jardiance.com, escanee el código indicado más abajo o llame a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o (TTY) 1-800-459-9906.



¿Cuáles son los componentes de JARDIANCE?

Principio activo: empagliflozin

Excipientes: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Además, el recubrimiento contiene los siguientes excipientes: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol y óxido de hierro amarillo.

Distribuido por: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

Comercializado por: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 EE. UU. y Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285 EE. UU.

Con licencia de: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. es el propietario de las marcas comerciales Jardiance® y EMPA-REG OUTCOME® o las usa bajo licencia.

Las otras marcas comerciales mencionadas son propiedad de terceros que no están afiliados a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT5728RL112017

Esta información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado en diciembre de 2017

PC-US-102202