

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

JARDIANCE DUO[®]
EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahidro-3-furanyl]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina) 5 ó 12,5 mg

y

clorhidrato de *N,N*-dimetil imidodicarbonimídico diamida (= clorhidrato de metformina) 500 mg, 850 mg ó 1000 mg

Excipientes: **Según fórmula aprobada en el registro sanitario.**

INDICACIONES

Tratamiento de los adultos mayores de 18 años o más con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en:

-pacientes inadecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina sola.

-pacientes inadecuadamente controlados con metformina en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo la insulina.

-en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de empagliflozina y metformina en comprimidos separados.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina.

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de JARDIANCE DUO debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de JARDIANCE DUO deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando JARDIANCE DUO se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia (véase la sección “Interacciones y efectos secundarios”).

Para las diferentes dosis de metformina, JARDIANCE DUO se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

JARDIANCE DUO debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá saltar la dosis omitida (es decir, no debe tomarla).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de JARDIANCE DUO en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes (véase la sección “Composición”)
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”)
- Afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección “Interacciones”)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Generalidades

JARDIANCE DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero sería (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia. [1 - R11-4761]

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente.

Función renal

Dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo:

- como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal
- como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada

El deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide. [1 - R11-4761]

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE DUO debe prescribirse con precaución en estos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pacientes (ver “Efectos secundarios”). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO. [1 - R11-4761]

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

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

Infecciones de las vías urinarias

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina (ver “Efectos secundarios”). Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Administración de un medio de contraste yodado

Dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlos, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal (véase la sección “Interacciones”). [1 - R11-4761]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cirugía

Debido al componente metformina de este producto, JARDIANCE DUO debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal. [1 - R11-4761]

INTERACCIONES

Generalidades

La coadministración de dosis múltiples de empagliflozina (50 mg una vez al día) y clorhidrato de metformina (1000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la empagliflozina ni de la metformina en los voluntarios sanos [2 - U09-1852-01].

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con JARDIANCE DUO; sin embargo, tales estudios han sido realizados con empagliflozina y metformina como monoterapias.

Empagliflozina

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [3 - U12-2660-01]

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450 [4 - U07-3480, 5 - U08-3712-01, 6 - U09-3255-01, 7 - U10-3595-01, 8 - U11-3241-01]. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7 [9 - U09-3362-01, 10 - U12-3448-01]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1 [10 - U12-3448-01]. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota [4 - U07-3480, 6 - U09-3255-01, 7 - U10-3595-01, 8 - U11-3241-01]. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas [11 - U08-3676-01]. En base a estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [12 - U12-1952-01]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada. [13 - U12-3565-01]

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

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

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida en voluntarios sanos. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [14 - U10-1197-02, 15 - U10-1274-02, 16 - U10-2151-02, 17 - U10-2248-01, 18 - U10-2984-01, 19 - U11-1194-01, 20 - U11-2575-01, 21 - U11-2593-01, 22 - U11-2644-01, 23 - U12-1031-01, 3 - U12-2660-01]

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. [2 - U09-1852-01, 14 - U10-1197-02, 15 - U10-1274-02, 16 - U10-2151-02, 17 - U10-2248-01, 18 - U10-2984-01, 19 - U11-1194-01, 21 - U11-2593-01, 24 - U11-2643-01, 25 - U12-2462-01, 3 - U12-2660-01].

Metformina

Existe un riesgo incrementado de acidosis láctica en la instancia de una intoxicación alcohólica aguda (particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) como consecuencia del componente metformina de JARDIANCE DUO (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”). Debe evitarse el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubulares renales que son comunes a ambos. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales indicó que la cimetidina, administrada en un régimen de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición sistémica a la metformina (AUC) a razón de un 50 % y la C_{max} en un 81 %. Por ende, debe considerarse la implementación de un monitoreo estrecho del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento para la diabetes en el caso de coadministración de agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal. [26 - R10-5342]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La administración intravascular de medios de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, cuadro éste que podría dar lugar a la acumulación de la metformina y al riesgo de desarrollo de acidosis láctica. Por lo tanto, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función renal y se haya comprobado que la misma es normal (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”). [1 - R11-4761]

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente (véase la sección “Toxicología”).

Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. [27 - U08-3556-01, 28 - U08-3564-01, 29 - U09-3620-01, 30 - U09-3711-01]

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche [31 - U09-3767-01]. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos

Los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere. [27 - U08-3556-01, 1 - R11-4761]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Un total de 7052 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 4740 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 1270 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 2065 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 643 ó 1286 pacientes durante un mínimo de 76 semanas. [32 - c02100162]

Los estudios de diseño doble ciego con control de placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina. [32- c02100162]

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de los efectos secundarios seleccionados).[32- c02100162]

No se identificó ningún efecto secundario adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con los efectos secundarios de los componentes individuales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 1 Efectos secundarios (independientemente de la relación causal informada por el investigador) informados en pacientes que recibieron una combinación de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, clasificados por clase de sistema orgánico (*System Organ Class*, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina y metformina Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1,2}
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución de la absorción de vitamina B12 ^{3,4}
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ³ Urticaria ³ Eritema ³
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ²
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ²

¹ Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

² Efectos secundarios identificados de la monoterapia de empagliflozina.

³ Efectos secundarios identificados, sobre la base del SmPC de metformina para la UE [1 - R11-4761]

⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con la mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Descripción de los efectos secundarios seleccionados

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

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios.

Hipoglucemia leve

La frecuencia de pacientes con hipoglucemia leve fue similar para el régimen de empagliflozina más metformina y para el régimen de placebo más metformina, ya sea administrados solos o como complemento de un régimen de pioglitazona. Se observó una mayor frecuencia de este evento cuando el régimen se administró como complemento de una sulfonilurea, y como complemento de un régimen de insulina con o sin una sulfonilurea. [32- c02100162] [Sección 2.1.6.5 (Tabla 2.1.6.5:1)]

Hipoglucemia grave (hipoglucemia que requiere asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (< 1 %) y similar para empagliflozina más metformina y para placebo más metformina. [32- c02100162] [Sección 2.1.6.5 (Tabla 2.1.6.5:1)]

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (8,8 %) en comparación con empagliflozina 25 mg más metformina (6,6 %) o placebo más metformina (7,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para la combinación de empagliflozina más metformina en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias fue similar a la observada con placebo. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con el régimen de empagliflozina 10 mg más metformina, en comparación con placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en el caso de empagliflozina 25 mg más metformina. Las frecuencias de infecciones de las vías urinarias fueron bajas en el caso de los pacientes de sexo masculino y estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. [32- c02100162]

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los eventos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina 10 mg más metformina (4,0 %) y para empagliflozina 25 mg más metformina (3,9 %) en comparación con placebo más metformina (1,3 %), y fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina más metformina en comparación con el placebo en las pacientes de sexo femenino. La diferencia en términos de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad severa. [32- c02100162]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Aumento de la micción

Tal como era esperable por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nocturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (3,0 %) y empagliflozina 25 mg más metformina (2,9 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo más metformina (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nocturia informada fue comparable entre el placebo y empagliflozina, ambos con un régimen de base de metformina (< 1 %).[32- c02100162]

Depleción de volumen

La frecuencia general de depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue baja y comparable a la observada en el caso de placebo (empagliflozina 10 mg más metformina (0,6 %), empagliflozina 25 mg más metformina (0,3 %) y placebo más metformina (0,1 %)). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, los eventos de depleción de volumen han sido informados en un único paciente tratado con empagliflozina 25 mg más metformina. [32- c02100162]

SOBREDOSIS

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de **empagliflozina**, equivalentes a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada, fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 800 mg en los seres humanos. [33- U08-1237-02]

No se ha observado hipoglucemia con dosis de **clorhidrato de metformina** de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede dar lugar a un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. [1- R11-4761]

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. El método más efectivo para eliminar del organismo el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis, en tanto que la remoción de la empagliflozina mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales. Código ATC: Aún no asignado

La **empagliflozina** es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2, con un valor de IC₅₀ de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC₅₀ de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en los intestinos. También se demostró una elevada selectividad para otros transportadores de glucosa (*glucose transporters*, GLUT) responsables de la homeostasis de la glucosa en los diferentes tejidos. [34 - P11-13842, 35 - U06-1742]

La expresión de SGLT-2 en los riñones es elevada, mientras que en otros tejidos este transportador está ausente o su expresión es muy baja [34 - P11-13842]. Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular hacia el torrente sanguíneo [36 - P12-00692]. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hiperglucemia, la cantidad de glucosa que se filtra y se reabsorbe es mayor.

La empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la reducción de reabsorción de glucosa renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético varía en función de la concentración de glucosa en sangre y el índice de filtración glomerular [36 - P12-00692, 37 - R11-4288]. Mediante la inhibición del SGLT-2 en los pacientes con DMT2 e hiperglucemia, el exceso de glucosa se excreta a través de la orina.

En los pacientes con DMT2, la excreción de glucosa urinaria se incrementó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante el lapso de 24 horas que media entre las dosis. El aumento de la excreción de glucosa urinaria se mantuvo al final del período de tratamiento de 4 semanas, con un valor promedio de aproximadamente 78 g/día con dosis de empagliflozina de 25 mg administradas en una toma diaria. Este incremento de la excreción de glucosa urinaria condujo a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con DMT2. [38 - U09-1970-01]

La empagliflozina mejora los niveles plasmáticos de glucosa tanto pre- como posprandiales. [39 - U06-2214, 40 - U07-1071].

El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía metabólica de insulina, y esto contribuye a que el riesgo de hipoglucemia con este fármaco sea bajo [41 - P12-01206, 42 - U11-1767-01].

Se observó una mejoría de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluyendo el HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-B*) y el cociente proinsulina-insulina. Además, la excreción de glucosa urinaria desencadena un fenómeno de pérdida calórica, asociado con pérdida de grasa corporal y reducción del peso corporal. [41 - P12-01206, 42 - U11-1767-01]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La glucosuria que se observa con la empagliflozina está acompañada de una ligera diuresis que podría contribuir a una reducción moderada y sostenida de la presión arterial. [43 - U06-1192]

La **metformina** es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce los valores de glucosa plasmática tanto basales como posprandiales. Este fármaco no estimula la secreción de insulina y, por ende, no provoca hipoglucemia.

El clorhidrato de metformina puede actuar a través de 3 mecanismos de acción:

- (1) reducción de la producción de glucosa hepática, mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis;
- (2) en los músculos, incrementando la sensibilidad a la insulina, lo cual se traduce en una mejor captación y utilización de la glucosa periférica; y
- (3) retardo de la absorción intestinal de la glucosa.

El clorhidrato de metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular a través de su acción sobre la glucógeno sintasa.

El clorhidrato de metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa (*glucose transporters*, GLUTs) de membrana conocidos hasta la fecha.

En los seres humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, el clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a mediano o largo plazo: el clorhidrato de metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. [1 - R11-4761]

Ensayos clínicos

Un total de 4704 pacientes con diabetes de tipo 2 fueron tratados durante un mínimo de 24 semanas en 7 estudios clínicos doble ciego con control de placebo o activo, de los cuales 1109 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg y 1863 recibieron empagliflozina 25 mg como complemento de una terapia de metformina. De ellos, un total de 794 pacientes estaban recibiendo metformina más terapia de insulina, de los cuales 266 pacientes recibieron empagliflozina 10 mg y 264 recibieron empagliflozina 25 mg como terapia complementaria.

El tratamiento con empagliflozina en combinación con metformina con o sin otro régimen de base (pioglitazona, sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina) condujo a mejorías clínicamente relevantes en los valores de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*, FPG), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica. La administración de empagliflozina 25 mg condujo a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el valor objetivo de HbA1c de menos del 7% y a un menor número de pacientes que requirieron rescate glucémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Hubo una mejoría clínicamente significativa en los valores de HbA1c en todos los subgrupos de sexo, raza, región geográfica, tiempo desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e índice de masa corporal. En los pacientes de 75 años de edad o más, se observaron reducciones numéricamente menores en los valores de HbA1c con el tratamiento de empagliflozina. La presencia de valores más elevados de HbA1c en el nivel basal estuvo asociada con una mayor reducción de la HbA1c.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina [44 - U12-1518-01, 45 - c02155992]

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con metformina. El tratamiento con empagliflozina condujo a mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de FPG y presión arterial en comparación con placebo (Tabla 2).

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,68 % para empagliflozina 10 mg, -0,76 % para empagliflozina 25 mg y -0,06 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,07 kg para empagliflozina 10 mg, -2,67 kg para empagliflozina 25 mg y -0,49 kg para el placebo) y presión arterial (presión arterial sistólica [*systolic blood pressure*, SBP]: cambio respecto del nivel basal de -3,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,3 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,5 mmHg para el placebo; presión arterial diastólica [*diastolic blood pressure*, DBP]: cambio respecto del nivel basal de -2,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,8 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,3 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 52.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 2 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF) de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

Empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	7,90	7,94	7,86
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	216	213
FPG (mg/dl) [mmol/l]²			
Nivel basal (media)	156,0 [8,66]	154,6 [8,58]	149,4 [8,29]
Cambio respecto del nivel basal ¹	6,4 [0,35]	-20,0 [-1,11]	-22,3 [-1,24]
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-26,4* (-31,3, -21,6) [-1,47* (-1,74, -1,20)]	-28,7* (-33,6, -23,8) [-1,59* (-1,86, -1,32)]
N	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	79,73	81,59	82,21
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %²	4,8	21,2	23,0
N	207	217	213
SBP (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,6	129,6	130,0
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹ Media ajustada por el valor basal.

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

* Valor p < 0,0001.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y una sulfonilurea [44 - U12-1518-01, 45 - c02155992]

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de empagliflozina en pacientes que no obtuvieron un beneficio terapéutico suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. El tratamiento con empagliflozina condujo a mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y en el peso corporal, y también a reducciones clínicamente significativas en los valores de FPG y presión arterial en comparación con placebo (Tabla 3).

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,75 % para empagliflozina 10 mg, -0,70 % para empagliflozina 25 mg y -0,04 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -2,23 kg para empagliflozina 10 mg, -2,31 kg para empagliflozina 25 mg y -0,23 kg para el placebo) y presión arterial (SBP: cambio respecto del nivel basal de -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,8 mmHg para empagliflozina 25 mg y 0,0 mmHg para el placebo, DBP: cambio respecto del nivel basal de -1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,8 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 52.

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

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina y una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	8,15	8,07	8,10
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	224	225	215
FPG (mg/dl) [mmol/l]²			
Nivel basal (media)	151,7 [8,42]	151,0 [8,38]	156,5 [8,68]
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,5 [0,31]	-23,3 [-1,29]	-23,3 [-1,29]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-28,8* (-34,3, -23,4) [-1,60* (-1,90, -1,30)]	-28,8* (-34,3, -23,3) [-1,60* (-1,90, -1,29)]
N	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	76,23	77,08	77,50
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferencia respecto del placebo ¹ (IC 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %²	5,8	27,6	23,6
N	225	225	216
SBP (mmHg)²			
Nivel basal (media)	128,8	128,7	129,3
Cambio respecto del nivel basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Media ajustada por el valor basal.

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

* Valor p < 0,0001.

Empagliflozina como complemento de un tratamiento combinado de pioglitazona (+/- metformina) [46 - U12-1516-02, 45 - c02155992]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina en combinación con pioglitazona, con o sin metformina (el 75,5 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La empagliflozina en combinación con pioglitazona (dosis media \geq 30 mg) con o sin metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal, y a reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, en comparación con placebo (Tabla 4).

En la extensión doble ciego controlada con placebo de este estudio, las reducciones de la HbA1c (cambio respecto del nivel basal de -0,60 % para empagliflozina 10 mg, -0,69 % para empagliflozina 25 mg y -0,06 % para placebo), peso corporal (cambio respecto del nivel basal de -1,53 kg para empagliflozina 10 mg, -1,30 kg para empagliflozina 25 mg y +0,53 kg para el placebo) y presión arterial (SBP: cambio respecto del nivel basal de -2,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,8 mmHg para empagliflozina 25 mg y +1,2 mmHg para el placebo, DBP: cambio respecto del nivel basal de -1,4 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,7 mmHg para el placebo) se mantuvieron hasta la Semana 52.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 4 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LOCF) de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona con o sin metformina (Conjunto de Análisis Total)

Tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Nivel basal (media)	8,16	8,07	8,06
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 %³	7,7	24	38
N	165	163	168
FPG (mg/dl) [mmol/L]			
Nivel basal (media)	151,93 [8,43]	152,0 [8,44]	151,86 [8,43]
Cambio respecto del nivel basal ¹	6,47 [0,37]	-17,0 [-0,94]	-21,99 [-1,23]
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-23,5* (-31,8, -15,2) [-1,32 (-1,72, -0,91)]	-28,5* (-36,7, -20,2) [-1,61 (-2,01, -1,21)]
N	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Nivel basal (media)	78,1	77,97	78,93
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %³	5,5	18,8	13,7
N	165	165	168
SBP (mmHg)^{2, 3}			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nivel basal (media)	125,7	126,5	126
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 95%)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

¹ Media ajustada por el valor basal.

² Última observación trasladada a futuro (LOCF); los valores posteriores a un rescate antihipertensivo se censuraron.

³ No evaluado para la determinación de la significancia estadística debido al procedimiento analítico confirmatorio secuencial aplicado.

* Valor p < 0,0001.

Empagliflozina y linagliptina como complemento del tratamiento con metformina [47 - U13-2755-01]

En pacientes que no lograban un control adecuado con metformina, el tratamiento durante 24 semanas con ambas dosis de empagliflozina, 10 mg y 25 mg, administradas junto con linagliptina 5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los valores de HbA1c y FPG en comparación con linagliptina 5 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de empagliflozina más linagliptina 5 mg brindaron reducciones estadísticamente significativas en el peso corporal y la presión arterial. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0$ % y tratados con empagliflozina más linagliptina logró un valor objetivo de HbA1c de < 7 % en comparación con linagliptina 5 mg (Tabla 5). Las reducciones clínicamente significativas de la HbA1c se mantuvieron durante 52 semanas.

Tabla 5 Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (Casos Observados; [Observed Cases, OC]) de empagliflozina y linagliptina como combinación de dosis fijas como tratamiento complementario de un régimen con metformina (Conjunto de Análisis Total)

	Empagliflozina / linagliptina (25 mg/5 mg)	Empagliflozina / linagliptina (10 mg/5 mg)	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 24 semanas					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,1	-0,6	-0,7	-0,7
Comparación frente a linagliptina 5 mg (media ajustada) (CI 95 %) ²	-0,5 (-0,7, -0,3)*	-0,4 (-0,6, -0,2)*			
N	134	135	140	137	128
HbA1c (%) – 52 semanas¹					
Nivel basal (media)	7,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Cambio respecto del valor basal (media ajustada)	-1,2	-1,0	-0,7	-0,7	-0,5
Comparación frente a linagliptina 5 mg (media ajustada) (CI 95 %) ²	-0,8 (-1,0, -0,6)*	-0,60 (-0,8, -0,4)*			
N	134	135	140	137	128
Peso corporal - 24 semanas					

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nivel basal (media) en kg	85	87	88	86	85
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,0	-2,6	-3,2	-2,5	-0,7
Comparación frente a linagliptina 5 mg (media ajustada) (CI 95 %) ⁴	-2,3 (-3,2, -1,4)*	-1,9 (-2,8, -1,1)*			
N	123	128	132	125	119
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 % - 24 semanas	62	58	33	28	36
Comparación frente a linagliptina 5 mg (razón de riesgos; odds ratio, OR) (CI 95 %) ³	3,5 (1,9, 6,4)*	2,8 (1,6, 5,0)**			

¹ No evaluado para la determinación de la significancia estadística debido al procedimiento analítico confirmatorio secuencial aplicado.

² Población de análisis completa (caso observado) usando MMRM. El modelo de MMRM incluyó: tratamiento, función renal, región, visita, interacción entre visita y tratamiento y valor basal de HbA1c.

³ Población de análisis completa con los pacientes que no completaron considerados como fracasos. La regresión logística incluyó: tratamiento, función renal basal, región geográfica y valor basal de HbA1c.

⁴ Población de Análisis Total usando la última observación trasladada a futuro. El modelo ANCOVA incluyó: tratamiento, función renal, región, valor basal de peso corporal y valor basal de HbA1c.

* P < 0,0001

** P < 0,001

Datos de 2 años de empagliflozina como tratamiento complementario de la metformina en comparación con la glimepirida [48 - U13-2868-01]

En un estudio en el que se comparó la eficacia y la seguridad de empagliflozina 25 mg frente a la glimepirida (4 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, el tratamiento con un régimen diario de empagliflozina condujo a una reducción superior en los valores de HbA1c, y a una reducción clínicamente significativa en los valores de FPG, en comparación con la glimepirida (Tabla 6). La empagliflozina en un régimen diario condujo a una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, la presión arterial sistólica y diastólica (cambio respecto del nivel basal en la DBP de -1,8 mmHg para empagliflozina y de +0,9 mmHg para glimepirida, p < 0,0001).

El tratamiento con empagliflozina condujo a una proporción significativamente menor desde el punto de vista estadístico de pacientes con eventos hipoglucémicos en comparación con la glimepirida (1,6% para empagliflozina, 20,4% para glimepirida, p < 0,0001).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 6 Resultados de un estudio con control activo de 104 semanas (LOCF) en el que se comparó la empagliflozina frente a la glimepirida como tratamiento complementario a un régimen de metformina (Conjunto de Análisis Total)

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de metformina en comparación con la glimepirida	Empagliflozina 25 mg	Glimepirida (hasta 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
Nivel basal (media)	7,92	7,92
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,66	-0,55
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacientes (%) que lograron valores de HbA1c < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 %²	33,6	30,9
N		
FPG (mg/dl) [mmol/L]		
Nivel basal (media)	150,00	149,82
Cambio respecto del nivel basal ¹	-15,36	-2,98
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 95 %)	-12,37** (-15,47, -9,27)	
N	765	780
Peso corporal (kg)		
Nivel basal (media)	82,52	83,03
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,12	1,34
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Pacientes (%) que lograron una pérdida de peso de > 5 %²	27,5	3,8%
N	765	780
SBP (mmHg)³		
Nivel basal (media)	133,4	133,5
Cambio respecto del nivel basal ¹	-3,1	2,5
Diferencia respecto de la glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹ Media ajustada por el valor basal.

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

³ LOCF; los valores posteriores a un rescate antihipertensivo se censuraron.

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

** Valor p < 0,0001.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal [49 - U12-3817-01]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin administración de una terapia concomitante de metformina y/o una sulfonilurea (el 79,8 % de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 78 semanas de duración. Durante las 18 semanas iniciales, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero se ajustó para lograr un valor de FPG <110 mg/dl en las 60 semanas siguientes.

En la semana 18, la empagliflozina brindó a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c en comparación con placebo. Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ logró un valor objetivo de HbA1c de < 7% en comparación con placebo. A las 78 semanas, la empagliflozina brindaba una reducción estadísticamente significativa de los valores de HbA1c y una reducción de la necesidad de insulina en comparación con placebo (Tabla 7).

En la Semana 78, la empagliflozina brindó una reducción en los valores de FPG de -10,51 mg/dl [-0,58 mmol/l] para empagliflozina 10 mg, de -17,43 mg/dl [0,3 mmol/l] para empagliflozina 25 mg y de -5,48 mg/dl [-0,97 mmol/l] para el placebo), en el peso corporal (-2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg y +1,16 kg para placebo, $p < 0,0001$), en la presión arterial (SBP: -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg y +0,1 mmHg para placebo, DBP: -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina 25 mg y -0,3 mmHg para placebo).

Tabla 7 Resultados de un estudio controlado con placebo de 18 y 78 semanas (LOCF) de empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina basal con o sin metformina y/o una sulfonilurea (Conjunto de Análisis Total; Pacientes que Completaron)

Tratamiento complementario de un régimen de insulina basal +/- metformina o una sulfonilurea	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,10	8,26	8,34
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) en la Semana 78			
Nivel basal (media)	8,09	8,27	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Dosis de insulina basal (UI/día) en la semana 78			
Nivel basal (media)	47,84	45,13	48,43
Cambio respecto del nivel basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-6,66*** (-11,56, -1,77)	-5,92*** (-11,00, -0,85)

¹ Media ajustada por el valor basal.

* Valor p < 0,0001.

*** Valor p < 0,01.

Empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de insulina (MDI) y metformina [50 - U13-2122-01].

La eficacia y seguridad de la empagliflozina como tratamiento complementario de un régimen de dosis diarias múltiples de insulina (*multiple daily insulin*, MDI) con o sin administración de una terapia concomitante de metformina (el 71,0% de todos los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base de metformina) se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración. Durante las primeras 18 semanas y las últimas 12 semanas, la dosis de insulina se mantuvo estable, pero se ajustó para lograr niveles de glucosa preprandial < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] y niveles de glucosa posprandial < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] entre las Semanas 19 y 40.

En la semana 18, la empagliflozina brindó a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c en comparación con placebo (Tabla 8). Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0$ % (19,5 % para empagliflozina 10 mg, 31,0 % para empagliflozina 25 mg) logró un valor objetivo de HbA1c < 7 % en comparación con placebo (15,1 %).

En la Semana 52, el tratamiento con empagliflozina condujo a un descenso estadísticamente significativo en los valores de HbA1c a una reducción de la necesidad de insulina en comparación con placebo así como una reducción en los valores de FPG (cambio respecto del nivel basal de -0,3 mg/dl [-0,02 mmol/l] para placebo, -19,7 mg/dl [-1,09 mmol/l] para empagliflozina 10 mg, and -23,7 mg/dl [-1,31 mmol/l] para empagliflozina 25 mg), peso corporal y presión arterial (SBP: cambio respecto del nivel basal de -2,6 mmHg para placebo, -3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg y 4,0 mmHg para empagliflozina 25 mg, DBP: cambio respecto del nivel basal de -1,0 mmHg para el placebo, -1,4 mmHg para empagliflozina 10 mg y 2,6 mmHg para empagliflozina 25 mg).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 8 Resultados obtenidos a las 18 y 52 (LOCF) semanas en un estudio controlado con placebo de empagliflozina como tratamiento complementario de dosis diarias múltiples de insulina con metformina²

Empagliflozina como complemento del tratamiento con insulina + metformina	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) en la Semana 18			
Nivel basal (media)	8,33	8,39	8,29
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) en la semana 52³			
Nivel basal (media)	8,25	8,40	8,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-0,38** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacientes (%) que lograron valores de < 7 % con un valor basal de HbA1c ≥ 7 % en la semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dosis de insulina (UI/día) en la semana 52³			
Nivel basal (media)	89,94	88,57	90,38
Cambio respecto del nivel basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-8,83** (-15,69, -1,97)	-11,22**(-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Peso corporal (kg) en la semana 52³			
Nivel basal (media)	96,34	96,47	95,37
Cambio respecto del nivel basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferencia respecto del placebo ¹ (CI 97,5 %)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Media ajustada por el valor basal.

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

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

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística debido al procedimiento analítico confirmatorio secuencial aplicado.

* Valor p < 0,0001.

** Valor p < 0,001.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Régimen de dos dosis diarias de empagliflozina frente a un régimen de una dosis diaria de empagliflozina como complemento del tratamiento con metformina [51 - c02092828-02]

La eficacia y seguridad de empagliflozina dos veces al día frente a una vez al día (dosis diaria de 10 mg y 25 mg) como tratamiento complementario en pacientes con un control glucémico insuficiente con la monoterapia de metformina fue evaluada en un estudio doble ciego controlado con placebo de 16 semanas de duración. Todos los tratamientos con empagliflozina condujeron a reducciones significativas en los valores de HbA1c respecto del nivel basal (media total 7,8 %) al cabo de 16 semanas de tratamiento en comparación con placebo. Los regímenes de dos dosis diarias de empagliflozina condujeron a reducciones comparables en los valores de HbA1c en comparación con los regímenes de una dosis diaria con una diferencia entre los tratamientos en términos de reducciones en los valores de HbA1c entre el nivel basal y la semana 16 de -0,02 % (CI 95 % -0,16, 0,13) para empagliflozina 5 mg dos veces al día frente a 10 mg una vez al día, y de -0,11 % (IC 95 % -0,26, 0,03) para empagliflozina 12,5 mg dos veces al día frente a 25 mg una vez al día.

Glucosa posprandial a las 2 horas

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

Pacientes con valores basales de HbA1c > 9 %

En un análisis preespecificado de sujetos con valores basales de HbA1c $\geq 9,0$ %, el tratamiento con empagliflozina 10 mg o 25 mg como tratamiento complementario de un régimen de metformina condujo a reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c en la Semana 24 (promedio ajustado del cambio respecto del nivel basal de -1,49 % para empagliflozina 25 mg, de -1,40 % para empagliflozina 10 mg y de -0,44 % para placebo).

Peso corporal

En un análisis preespecificado de datos combinados de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina (el 68 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) condujo a un descenso del peso corporal en comparación con el placebo en la semana 24 (-2,04 kg para empagliflozina 10 mg, -2,26 kg para empagliflozina 25 mg y -0,24 kg para placebo) que se mantuvo hasta la semana 52 (-1,96 kg para empagliflozina 10 mg, -2,25 kg para empagliflozina 25 mg y -0,16 kg para placebo).

Presión arterial [52 - U12-1526-01]

La eficacia y seguridad de la empagliflozina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial que estaban recibiendo diferentes tratamientos antidiabéticos (el 67,8 % estaban siendo tratados con metformina con o sin otro fármaco antidiabético, incluyendo insulina) y hasta 2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

tratamientos antihipertensivos (Tabla 9). El tratamiento con empagliflozina en un régimen de una toma diaria condujo a una mejoría estadísticamente significativa en los valores de HbA1c y en los valores medios de 24 horas de presión arterial sistólica y diastólica determinados por monitoreo ambulatorio de la presión arterial. El tratamiento con empagliflozina se tradujo en reducciones en los valores de SBP en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -0,67 mmHg para placebo, de -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -5,47 mmHg para la empagliflozina 25 mg) y en los valores de DBP en el paciente sentado (cambio respecto del nivel basal de -1,13 mmHg para placebo, de -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg y de -3,02 mmHg para la empagliflozina 25 mg).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 9 Resultados de un estudio controlado con placebo de 12 semanas (LOCF) de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 con tensión arterial no controlada (Conjunto de Análisis Total)

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

¹ LOCF; los valores posteriores a la toma de medicación de rescate antidiabética se censuraron.

² Media ajustada para valor basal de HbA1c, valor basal de eGFR, región geográfica y cantidad de medicamentos antihipertensivos.

³ LOCF; los valores posteriores a la toma de medicación de rescate antidiabética o al cambio en la medicación de rescate antihipertensiva se censuraron.

⁴ Media ajustada para valor basal de SBP, valor basal de HbA1c, valor basal de eGFR, región geográfica y cantidad de medicamentos antihipertensivos

⁵ Media ajustada para valor basal de DBP, valor basal de HbA1c, valor basal de eGFR, región geográfica y cantidad de medicamentos antihipertensivos

* Valor p < 0,0001.

** Valor p < 0,001.

En un análisis preespecifico de datos combinados de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina (el 68 % del total de pacientes estaba recibiendo un régimen de base de metformina) condujo a un descenso en la presión arterial sistólica (empagliflozina 10 mg -3,9 mmHg, empagliflozina 25 mg -4,3 mmHg) en comparación con placebo (-0,5 mmHg) y a un descenso en la presión arterial diastólica (empagliflozina 10 mg -1,8 mmHg, empagliflozina 25 mg -2,0 mmHg) en comparación con placebo (-0,5 mmHg), en la semana 24, que se mantuvo hasta la Semana 52.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Seguridad cardiovascular

En un meta análisis prospectivo preespecificado de eventos cardiovasculares adjudicados en forma independiente recabados a partir de 12 estudios clínicos de fase 2 y 3 que comprendieron 10.036 pacientes con diabetes tipo 2, la empagliflozina no incrementó el riesgo cardiovascular. [53 - U12-2463]

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con comparador activo, de diseño cruzado en el que se evaluaron 30 sujetos sanos, no se observó prolongación del QTc con la dosis de 25 mg ni con la dosis de 200 mg de empagliflozina. [54 - U11-1908-01]

FARMACOCINÉTICA

JARDIANCE DUO

Los resultados de los estudios de bioequivalencia realizados en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de JARDIANCE DUO (empagliflozina/clorhidrato de metformina) de

5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1000 mg son bioequivalentes a la coadministración de las correspondientes dosis de empagliflozina y metformina como comprimidos individuales. [55 - c01630240, 56 - U12-2526-01, 57 - U13-2366-01]

La administración de 12,5 mg empagliflozina/1000 mg metformina en estado posprandial condujo a una reducción del 9 % en el AUC (*area under the curve*; área bajo la curva) y a una reducción del 28 % en la C_{max} correspondientes a empagliflozina, en comparación con la administración en ayunas. En el caso de la metformina, el AUC se redujo un 12 % y la C_{max} se redujo un 26 % en comparación con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos en relación con la empagliflozina y con la metformina no se considera relevante desde el punto de vista clínico. No obstante ello, en vista de que se recomienda que la metformina se administre junto con las comidas, también se propone la administración junto con las comidas en el caso de JARDIANCE DUO. [57 - U13-2366-01]

Los datos que se brindan a continuación son hallazgos de estudios realizados con empagliflozina o metformina en forma individual.

Empagliflozina

Absorción

La farmacocinética de empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con DMT2. Tras la administración por vía oral, la empagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas posdosis. A partir de ese momento, las concentraciones plasmáticas se redujeron siguiendo un patrón bifásico con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. Los valores plasmáticos medios en estado de equilibrio dinámico para AUC y C_{max} fueron 1870 nmol.h y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y 4740 nmol.h/L y 687 nmol/L con empagliflozina 25 mg una vez al día, respectivamente. La exposición

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

sistémica de la empagliflozina se incrementó de manera proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de las dosis únicas de empagliflozina fueron similares a aquellos del estado de equilibrio dinámico, lo que sugiere una farmacocinética lineal en lo que al tiempo se refiere. No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [33 - U08-1237-02, 58 - U09-1271-01, 38 - U09-1970-01, 59 - U12-2525-01]

La farmacocinética de dosis de 5 mg de empagliflozina administradas dos veces al día y de dosis de 10 mg de empagliflozina administradas una vez al día se comparó en sujetos sanos. La exposición total (AUC_{ss}) de empagliflozina a lo largo de un período de 24 horas con dosis de 5 mg administradas dos veces al día fue similar a la observada en el caso del régimen de dosis de 10 mg administradas una vez al día. Tal como se esperaba, el régimen de dosis de empagliflozina 5 mg administradas dos veces al día en comparación con el régimen de dosis de empagliflozina de 10 mg administradas una vez al día condujo a valores más bajos de C_{max} y a valores más altos de concentración plasmática valle (C_{min}) de empagliflozina. [60 - U10-1650-01]

La administración de 25 mg de empagliflozina tras la ingesta de una comida de alto contenido de grasas y alto contenido calórico condujo a un ligero descenso de la exposición; el AUC se redujo en aproximadamente un 16 % y la C_{max} se redujo en aproximadamente un 37 %, en comparación con los valores preprandiales registrados en ayunas. Este efecto de la ingesta de alimentos que se observó sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo cual la empagliflozina puede tomarse con las comidas o alejado de ellas. [61 - U12-1744-01]

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dinámico se estimó en un valor de 73,8 L, sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional. Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozina a sujetos sanos, la partición en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 36,8 % y el índice de unión a las proteínas plasmáticas fue del 86,2 %. [62 - U09-1354-01, 59 - U12-2525-01]

Metabolismo

No se identificó ningún metabolito mayor de la empagliflozina en el plasma humano; los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (glucurónidos 2-O-, 3-O- y 6-O). La exposición sistémica de cada metabolito fue de menos del 10% del total del material relacionado con el fármaco. [- U09-1354-01, 9 - U09-3362-01] Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. [10 - U12-3448-01]

Eliminación

La semivida de eliminación terminal aparente de la empagliflozina se estimó en un valor de 12,4 hs, y la depuración oral aparente fue de 10,6 L/h sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional. Las variabilidades intersujeto y residuales de la depuración oral

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de la empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de la empagliflozina se alcanzaron para la quinta dosis. En concordancia con su semivida, en el estado de equilibrio dinámico se observó una acumulación de hasta un 22 %, con respecto al AUC plasmático. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a sujetos sanos, aproximadamente el 95,6 % de la radioactividad relacionada con el fármaco fue eliminada en las heces (41,2 %) o en la orina (54,4 %). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco recuperada en las heces correspondía al fármaco original inalterado y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina era fármaco original inalterado. [62 - U09-1354-01, 59 - U12-2525-01]

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal [63 - U10-2920-02, 59 - U12-2525-01]

En los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [*estimated glomerular filtration rate*; eGFR]: 60 - < 90 ml/min/1,73 m²), moderada (eGFR: 30 - < 60 ml/min/1,73 m²), severa (eGFR: < 30 ml/min/1,73 m²) y en los pacientes con falla renal/enfermedad renal en estadio final (*end-stage renal disease*; ESRD), el valor de AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 18 %, un 20 %, un 66 % y un 48 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los niveles plasmáticos pico de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y en los sujetos con falla renal/ESRD en comparación con los pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos pico de empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y severa en comparación con los sujetos con función renal normal. En concordancia con el estudio de fase I, el análisis de farmacocinética poblacional indicó que la depuración oral aparente de la empagliflozina se redujo con un descenso en el eGFR que condujo a un incremento en la exposición al fármaco. No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base de los datos de farmacocinética observados.

Insuficiencia hepática [64 - U11-2121-02]

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

Índice de masa corporal (BMI) [59 - U12-2525-01]

No se requiere ningún ajuste de la posología en función del índice de masa corporal (*body mass index*, BMI). El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la empagliflozina en función de lo determinado mediante el análisis de farmacocinética poblacional.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sexo [59 - U12-2525-01]

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

Raza [59 - U12-2525-01]

No se requiere ningún ajuste de la posología en función de la raza. Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, se estimó que el AUC fue un 13,5 % más alto en los pacientes asiáticos con un BMI de 25 kg/m² en comparación con los pacientes de raza no asiática con un BMI de 25 kg/m².

Pacientes geriátricos [59 - U12-2525-01]

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

Pacientes pediátricos

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

Metformina

Absorción

Tras una dosis oral de metformina, el T_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg o de 850 mg de clorhidrato de metformina es de aproximadamente un 50-60 % en los sujetos sanos. Luego de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción del clorhidrato de metformina es saturable e incompleta. Se presume que la farmacocinética de la absorción del clorhidrato de metformina es no lineal.

Con las dosis y los regímenes posológicos recomendados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se alcanzan dentro de un lapso de 24 a 48 horas y por lo general son inferiores a 1 µg/ml. En los estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) del clorhidrato de metformina no superaron los 5 µg/ml, ni siquiera con las dosis máximas.

La ingesta de alimentos reduce el grado de absorción y demora ligeramente la absorción del clorhidrato de metformina. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática pico un 40 % más baja, un descenso del 25 % en el AUC y una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta la concentración plasmática pico. Se desconoce la relevancia clínica de estos descensos. [1 - R11-4761]

Distribución

El grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina experimenta partición hacia los eritrocitos. El valor pico en sangre es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente en el mismo tiempo. Es muy probable que los glóbulos rojos representen un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución (Vd) se ubicó en el rango de 63 a 276 L. [1 - R11-4761]

Metabolismo

El clorhidrato de metformina se excreta principalmente inalterado en la orina. No se han identificado metabolitos en los seres humanos. [1 - R11-4761]

Eliminación

La depuración renal del clorhidrato de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que el clorhidrato de metformina se elimina mediante filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas. En presencia de un deterioro de la función renal, la depuración renal se reduce en forma proporcional a la disminución de la depuración de creatinina y, por lo tanto, la semivida de eliminación se prolonga, lo que conduce a niveles incrementados de clorhidrato de metformina en el plasma. [1 - R11-4761]

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Estudio de dosis únicas: Tras la administración de dosis únicas de metformina de 500 mg, los pacientes pediátricos han evidenciado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio de dosis múltiples: Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática pico (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) fueron aproximadamente un 33 % y un 40 % más bajas, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Este aspecto tiene una relevancia clínica limitada, puesto que la dosis se ajusta en forma individual para cada caso en particular en función del control glucémico logrado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

TOXICOLOGÍA**Empagliflozina y metformina**

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad general en ratas de hasta 13 semanas de duración con la combinación de empagliflozina y metformina. En un estudio de la combinación de empagliflozina y metformina de 13 semanas de duración en ratas, el nivel sin efectos adversos observados (*No-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) se basó en la hipocloremia observada con exposiciones de aproximadamente 24 y 9 veces la exposición clínica basada en el AUC de empagliflozina asociada con las dosis de 10 y 25 mg, respectivamente [65 - (U11-3632-01)].

Un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en ratas preñadas no indicó ningún efecto teratogénico atribuido a la coadministración de empagliflozina y metformina en exposiciones de aproximadamente 35 y 14 veces la exposición clínica de empagliflozina sobre la base del AUC asociada con las dosis de 10 y 25 mg, respectivamente, y 4 veces la exposición clínica basada en el AUC de metformina asociada con la dosis de 2000 mg. En el nivel de dosis de 600 mg/kg/día, asociado con niveles equivalentes a 8 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD) de metformina en los seres humanos, se observó teratogenicidad de metformina. [66 - (U13-2227-01)]

Los datos que se brindan a continuación son hallazgos de estudios realizados con empagliflozina o metformina en forma individual.

Empagliflozina

En estudios de toxicidad general efectuados en roedores y en perros, se observaron signos de toxicidad con exposiciones superiores o iguales a 10 veces la dosis clínica de 25 mg. La mayor parte de la toxicidad observada fue concordante con una farmacología secundaria relacionada con la pérdida de glucosa urinaria, y comprendió el descenso del peso corporal y la reducción de la grasa corporal, un mayor consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, descenso de los niveles séricos de glucosa y elevaciones en otros parámetros séricos que reflejan un aumento del metabolismo de las proteínas, gluconeogénesis y desequilibrios electrolíticos, cambios urinarios tales como poliuria y glucosuria, y cambios microscópicos en el riñón. [5 - U08-3712-01, 67 - U10-3252-01]

Carcinogenia

La empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 72 y 182 veces la exposición clínica basada en el AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. En las ratas macho, se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas (hemangiomas) de los ganglios mesentéricos relacionadas con el tratamiento con el nivel de dosis de 700 mg/kg/día, que corresponde a aproximadamente 42 y 105 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Estos tumores son comunes en las ratas, y es improbable que sean de relevancia para los seres humanos. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 62 y 158 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. La empagliflozina indujo tumores renales en los ratones macho en dosis de 1000 mg/kg/día, valor que corresponde a aproximadamente 45 y 113 veces la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. El modo de acción para estos tumores es dependiente de la predisposición natural de los ratones macho a las patologías renales y es una vía metabólica que no refleja aquella de los seres humanos. Los tumores renales observados en los ratones macho no se consideran relevantes para los seres humanos. [68 - U12-3580-01, 69 - U12-3581-01, 70 - U13-3693-02].

Genotoxicidad

La empagliflozina no es genotóxica. [71 - U07-3186, 72 - U07-3233, 73 - U07-3245, 74 - U07-3543, 75 - U08-3198-01]

Toxicidad para la reproducción

Empagliflozina administrada durante el período de organogénesis no fue teratógena en dosis de hasta 300 mg/kg en las ratas ni en los conejos; dicho valor es aproximadamente 48 y 122 veces, o bien 128 y 325 veces, más alto que la exposición clínica de 25 mg y 10 mg, respectivamente, sobre la base de la exposición del AUC. Las dosis de empagliflozina que causaron toxicidad materna en las ratas también causaron malformaciones consistentes en huesos de extremidades curvados con exposiciones aproximadamente 155 y 393 veces más altas que la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis que causaron toxicidad materna en los conejos también ocasionaron un incremento en las pérdidas embriofetales en niveles de dosis aproximadamente 139 y 353 veces más altos que la exposición clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. [27 - U08-3556-01, 28 - U08-3564-01].

En estudios de toxicidad pre- y posnatal realizados en ratas, se observó menor aumento de peso en las crías con exposiciones maternas equivalentes a aproximadamente 4 y 11 veces la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente de 25 mg. [30 - U09-3711-01]

Metformina

Los datos no clínicos no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En un estudio de metformina sola de 2 semanas de duración y en estudios de empagliflozina/metformina de toxicidad de 2 y 13 semanas de duración en ratas, se observó toxicidad relacionada con la metformina en el corazón, el hígado, los riñones, las glándulas salivales, los ovarios, el aparato gastrointestinal y las glándulas suprarrenales con posologías asociadas con una exposición sistémica de 5 veces la MRHD o más. [76 - U10-1492-01, 77 - U09-2246-01, 78 - U11-3632-01, 79 - U12-3045-01]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día asociada con una exposición sistémica de 4 veces la MRHD (2000 mg de metformina). Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la MRHD), se observó teratogenicidad de la metformina en las ratas. [80 - U10-2386-01]

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Referencias bibliográficas

1. Glucophage 500 mg and 850 mg film coated tablets (Merck Serono) (summary of product characteristics, last updated on the eMC: 12/10/2010). (R11-4761)
2. Mattheus M, Dieterich S, Macha S, Port A, Iovino M. Relative bioavailability of both BI 10773 and metformin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and metformin (1000 mg b.i.d.) alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover,.. (U09-1852-01)
3. Macha S, Waldhauser L, Lund S, Giessmann T, Mattheus M. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between 25 mg BI 10773 and 25 mg hydrochlorothiazide or 5 mg torasemide under steady state conditions in patients with type 2 diabetes mellitus in an open-label, randomised, cross-over .. (U12-2660-01)
4. Sane RS, Taub ME. In Vitro Evaluation of BI 10773 as an Inhibitor of Human Cytochromes P450: Determination of IC50 Values and Assessment of Drug Interaction Potential. (U07-3480)
5. Tweedie D, Ely D. In Vitro Assessment of the Induction Potential of BI 10773 in Primary Cultures of Human Hepatocytes. (U08-3712-01)
6. Seibert E, McCabe M. In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 2C9, 2D6 and 3A4 by BI 10773 XX. (U09-3255-01)
7. Mathur A, Seibert E, McCabe M. In vitro assessment of inhibition and inactivation of cytochrome P450s by BI 10773 XX and its metabolites: CD00006134, CD00006135 and CD00006136. (U10-3595-01)
8. Seibert E, McCabe M. In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6 and 2C19 by BI 10773. (U11-3241-01)
9. Philip E, Chen L, Mao Y. BI 10773 Metabolite Profiling and Tentative Metabolite Identification in Healthy Human Male Volunteers. (U09-3362-01)
10. Li Y, Mathur A. Interactions of BI 10773 with UGTs (Uridine Diphosphoglucuronosyltransferases). (U12-3448-01)
11. Taub, M., Podila, L. In vitro Evaluation of the Interaction of BI 10773 with Human P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). (U08-3676-01)
12. Ishiguro N. In vitro evaluation of the interaction of empagliflozin with human SLC transporters using the Xenopus oocyte system. (U12-1952-01)
13. Sane R, Taub M, Podila L. In Vitro Evaluation of the Interaction of BI 10773 as an Inhibitor of Human Uptake Transporters OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, and Human Efflux Transporters BCRP and MRP2. (U12-3565-01)
14. Macha S, Hanrieder K, Iovino M, Mattheus M, Port A, Woerle H, et al. Relative bioavailability of both BI 10773 and glimepiride after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and a single dose of glimepiride (1 mg) alone in healthy male volunte. (U10-1197-02)
15. Larbalestier A, Hanrieder K, Iovino M, Macha S, Brand T, Woerle H, et al. Relative bioavailability of both BI 10773 and sitagliptin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mg q.d.) alone and sitagliptin (100 mg q.d.) alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover,.... (U10-1274-02)

16. Macha S, Port A, Mattheus M, Hanrieder K, Woerle H, Jason K, et al. Relative bioavailability of both BI 10773 50 mg and pioglitazone 45 mg after co-administration compared to BI 10773 and pioglitazone alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study). (U10-2151-02)
17. Mattheus M, Waldhauser L, Metzmann K, Rose P. Relative bioavailability of multiple doses BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg after concomitant administration compared to multiple doses of BI 10773 50 mg and linagliptin 5mg administered alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised.. (U10-2248-01)
18. Hobson D, Macha S, Larbalestier A, Rose P. Relative bioavailability of both BI 10773 and warfarin and pharmacodynamics of warfarin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg once daily) and a single oral dose of warfarin (25 mg) alone in healthy male volunteers.. (U10-2984-01)
19. Larbalestier A, Waldhauser L, Macha S, Port A. Relative bioavailability of pioglitazone after co-administration with different doses of BI 10773 in healthy volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study). (U11-1194-01)
20. Macha S, Xu D, Lang B, Giessmann T. Relative bioavailability of BI 10773 and simvastatin after single and combined administration - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects. (U11-2575-01)
21. Dieterich S, Macha S, Schoene K, Rose P. Relative bioavailability of multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) and ramipril (5 mg) administered together compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) alone and ramipril (5 mg) alone in healthy male and female volunteers (an open-label,.. (U11-2593-01)
22. Schoene K, Waldhauser L, Macha S, Sennewald R. Relative bioavailability of a single oral dose of digoxin (0.5 mg) when administered alone or in combination with multiple oral doses of BI 10773 (25 mg qd) in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, two-way crossover study). (U11-2644-01)
23. Mattheus M, Waldhauser L, Macha S, Giessmann T. An open-label, two-period, fixed-sequence trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 10773 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in healthy premenopausal female volunteers. (U12-1031-01)
24. Koenen R, Hobson D, Macha S. Relative bioavailability of single dose BI 10773 co-administered with multiple doses of 600 mg gemfibrozil bid compared to single dose treatment of BI 10773 alone in healthy volunteers - a phase I, openlabel, randomised, 2-way crossover trial. (U11-2643-01)
25. Hummel N, Pisternick-Ruf W, Macha S, Sennewald R. A randomised, open-label, three-way crossover trial to investigate the effect of rifampicin and probenecid on empagliflozin pharmacokinetics in healthy male and female subjects. (U12-2462-01)
26. Janumet 50 mg/850 mg film-coated tablets, Janumet 50 mg/1,000 mg film-coated tablets (Merck Sharp & Dohme) (summary of product characteristics, 16 July 2008; manufacturing authorisation holder responsible for batch release; conditions of the marketing authorisation; labelling and package leaflet). 2008. (R10-5342)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

27. Stachlewitz, R, Fleeman, TL. A Study of the effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rats. (U08-3556-01)
28. Stachlewitz, R, Fleeman, TL. A Study of the Effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rabbits. (U08-3564-01)
29. Stachlewitz R, Edwards T. A Study of the Effects of BI 10773 XX on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats. (U09-3620-01)
30. Stachlewitz R. A STUDY OF THE EFFECTS OF BI 10773 XX ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN RATS. (U09-3711-01)
31. Wanta J, Berge M. Placental Transfer and Lactal Excretion of [14C]-BI 10773 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant or Lactating Rats. (U09-3767-01)
32. Summary of Clinical Safety. 2014. c02100162
33. Port A, Waldhauser L, Macha S, Nehmiz G. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising oral doses (0.5 mg to 800 mg) of BI 10773 as tablets administered to healthy male subjects. A randomised, placebo-controlled (within dose groups) and double-blind trial. (U08-1237-02)
34. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obesity and Metabolism*, Article first published online: 13 NOV 2011, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x *Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):83-90. (P11-13842)
35. Eickelmann P. BI 10773: In vitro inhibition of SGLT2 and selectivity vs SGLT1 and GLUT1 transporters. (U06-1742)
36. DeFronzo RA, Davidson JA, Prato S del. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):5-14. (P12-00692)
37. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Med* 2010;27:136-42. (R11-4288)
38. Seewaldt-Becker E, Waldhauser L, Macha S, Hantel S. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 weeks treatment with three oral doses of BI 10773 as tablets in female and male patients with type 2 diabetes. (U09-1970-01)
39. Thomas L. Efficacy of the SGLT-2 inhibitor BI 10773 XX after single oral dosing in diabetic rodents and normoglycaemic dogs. (U06-2214)
40. Thomas L. Effect of the SGLT2 inhibitor BI 10773 on glycaemic control after multiple oral dosing in diabetic ZDF rats. (U07-1071)
41. Luippold G, Klein T, Mark M, Grempler R. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabolism*, Accepted manuscript online: 23 JAN 2012, doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01569.x *Diabetes Obes Metab* 2012;14(7):601-7. (P12-01206)
42. Luippold G. The combination of BI 10773 and insulin in a type 1 diabetic rat model (streptozotocin-induced diabetes): Effect on glucose homeostasis in a subchronic setting. (U11-1767-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

43. Pestel S. Effects of BI 10773 XX (3, 10 and 30 mg/kg p.o.) on renal and liver function in conscious rats. (U06-1192)
44. Seewaldt-Becker E, Glaser S, Weimer M, Macha S. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea. (U12-1518-01)
45. Christiansen, A, Lepage, O, Macha, S, et al. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial)... (c02155992)
46. Swallow R, Xu D, Jones R, Macha S. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin. (U12-1516-02)
47. Kaste, R, Patil, Y, Liu, D, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/linagliptin 5 mg Fixed Dose Combination tablets compared with.. (U13-2755-01)
48. Andersen, KR, Frampton, H, Hehnke, U, et al. A phase III randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 10773 compared to glimepiride administered orally during 104 weeks with a 104-week extension period in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite metformin treatment. (U13-2868-01)
49. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. (U12-3817-01)
50. Jelaska, A, Radovan, D, Frappin, G, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control.. (U13-2122-01)
51. Thamer, C, Radovan, D, Cescutti, J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of oral administration of empagliflozin twice daily versus once daily in two different daily doses over 16 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control. (c02092828-02)
52. Narko K, Staudt M, Green A. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 12 weeks in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. (U12-1526-01)
53. Salsali A, Hoesl C, Hantel S. A pre-specified interim meta-analysis of blinded, randomised and controlled trials with a treatment duration of more than 12 weeks to assess the cardiovascular risk during treatment with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. (U12-2463)
54. Brand T, Breithaupt-Groegler K, Macha S, Simons G. Assessment of the effect of 25 mg and 200 mg of BI 10773 as single dose on the QT interval in healthy female and male subjects. A randomised, placebo controlled, double-blind, five-period crossover Phase-I-study with moxifloxacin as positive control. (U11-1908-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

55. Giessmann, T, Hobson, D, Gondolfi, C, et al. Bioequivalence of empagliflozin/metformin (500 mg) fixed dose combination tablets compared to single tablets administered together in healthy male and female volunteers under fed conditions (an open-label, randomised, single-dose, four-way crossover study). (c01630240)
56. Giessmann, T, Holbrook, J, Gondolfi, C, et al. Bioequivalence of empagliflozin/metformin (850 mg) fixed dose combination tablets compared to single tablets administered together in healthy male and female volunteers under fed conditions (an open-label, randomised, single-dose, four-way crossover.. (U12-2526-01)
57. Rose, P, Knirsch, L, Gondolfi, C, et al. Bioequivalence of empagliflozin/metformin fixed dose combination tablets compared to single tablets administered together in healthy male and female volunteers under fed and fasted conditions (an open-label, randomised, single-dose, crossover study). (U13-2366-01)
58. Seman L, Waldhauser L, Macha S, Jones P. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 multiple rising oral doses (2.5 mg to 100 mg) of BI 10773 tablets in male and female type 2 diabetic patients. (U09-1271-01)
59. Riggs M, Baron K. Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Empagliflozin in Patients with Type II diabetes mellitus. (U12-2525-01)
60. Brand, T, Larbalestier, A, Jung, A, et al. Relative bioavailability of 5 mg BI 10773 administered twice daily compared to 10 mg BI 10773 given once daily after multiple oral doses in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study). (U10-1650-01)
61. Jungnik A, Hobson D, Macha S, Hohl K. Investigation of the effect of food on the bioavailability of a 25 mg empagliflozin tablet and assessment of dose proportionality between 10 mg and 25 mg empagliflozin tablets in an open, randomised, single dose, three-period cross-over study in healthy male and female subjects. (U12-1744-01)
62. Jungnik A, Revollo I, Macha S, Pivovarov A. A phase I, open-label, single-dose trial to investigate the metabolism and pharmacokinetics of 50 mg [¹⁴C]-BI 10773 when administered as oral solution to healthy male volunteers. (U09-1354-01)
63. Port A, Macha S, Knerr T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single 50 mg dose of BI 10773 in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with type 2 diabetes and normal renal function in a monocentric, open-label, parallel group, phase I trial. (U10-2920-02)
64. Rose P, Wegert M, Macha S, Mattheus M. Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 10773 50 mg single dose in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child-Pugh classification A, B and C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel group study of phase I)... (U11-2121-02)
65. McHugh N, Stachlewitz R. BI 10773 XX and Metformin: A 90-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats With a 1-Month Recovery Period. 2014. (U11-3632-01)
66. Cordts R, Bader S, Colbatzky F, Klumpp M, Sharp D, Thomas B. BI 10773 AND METFORMIN: Study for effects on embryo-fetal development in rats (oral administration by gavage. 2014. (U13-2227-01)
67. Merriman TN. A 52-week toxicity study of BI 10773 XX administered by Oral Gavage to dogs with a 13-week recovery period. (U10-3252-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JARDIANCE DUO 5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

68. Dalton SR. 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Rats. (U12-3580-01)
69. Thomford P. 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Mice. (U12-3581-01)
70. Ku W. Mode-of-Action and Relevance for Empagliflozin-Related Renal Tumors in the Mouse Carcinogenicity Study. (U13-3693-02)
71. Tarca J. BI 10773 XX: Mutagenicity testing with Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA98 and TA100 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM 101). Plate incorporation reverse mutation assay with and without metabolic activation. (Study No. 06R089). (U07-3186)
72. Stachlewitz R, Blanchard K. A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (Study No. 06R141). (U07-3233)
73. Stachlewitz R, Blanchard K, Studwell D. BI 10773 XX: Mutagenicity Testing with L5178Y tk+/- Mouse Lymphoma Cells. Forward Mutation Assay (BI Study Number 06R088). (U07-3245)
74. Stachlewitz R, Blanchard K. A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (U07-3543)
75. Cifone MA, Stachlewitz R. L5178Y TK Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with Three Treatment Conditions. (U08-3198-01)
76. Spriestersbach R, Schmidbauer SM, Stierstorfer B, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, et al. BI 1356 BS (linagliptin) and Metformin: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. October 2010. (U10-1492-01)
77. Spriestersbach, R, Schmidbauer, S M, Stierstorfer, B:Fuchs, et al. Metformin: 2-week oral (gavage) toxicity study in rats. (U09-2246-01)
78. McHugh, N, Stachlewitz, R. BI 10773 XX and Metformin: A 90-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats With a 1-Month Recovery Period. (U11-3632-01)
79. Moffit, J, Bogdanffy, M. BI 10773 XX and Metformin: 2-week oral (gavage) combination toxicity and toxicokinetics study in the Wistar Han IGS rat. (U12-3045-01)
80. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Klumpp M, Remaud G. Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010. (U10-2386-01)