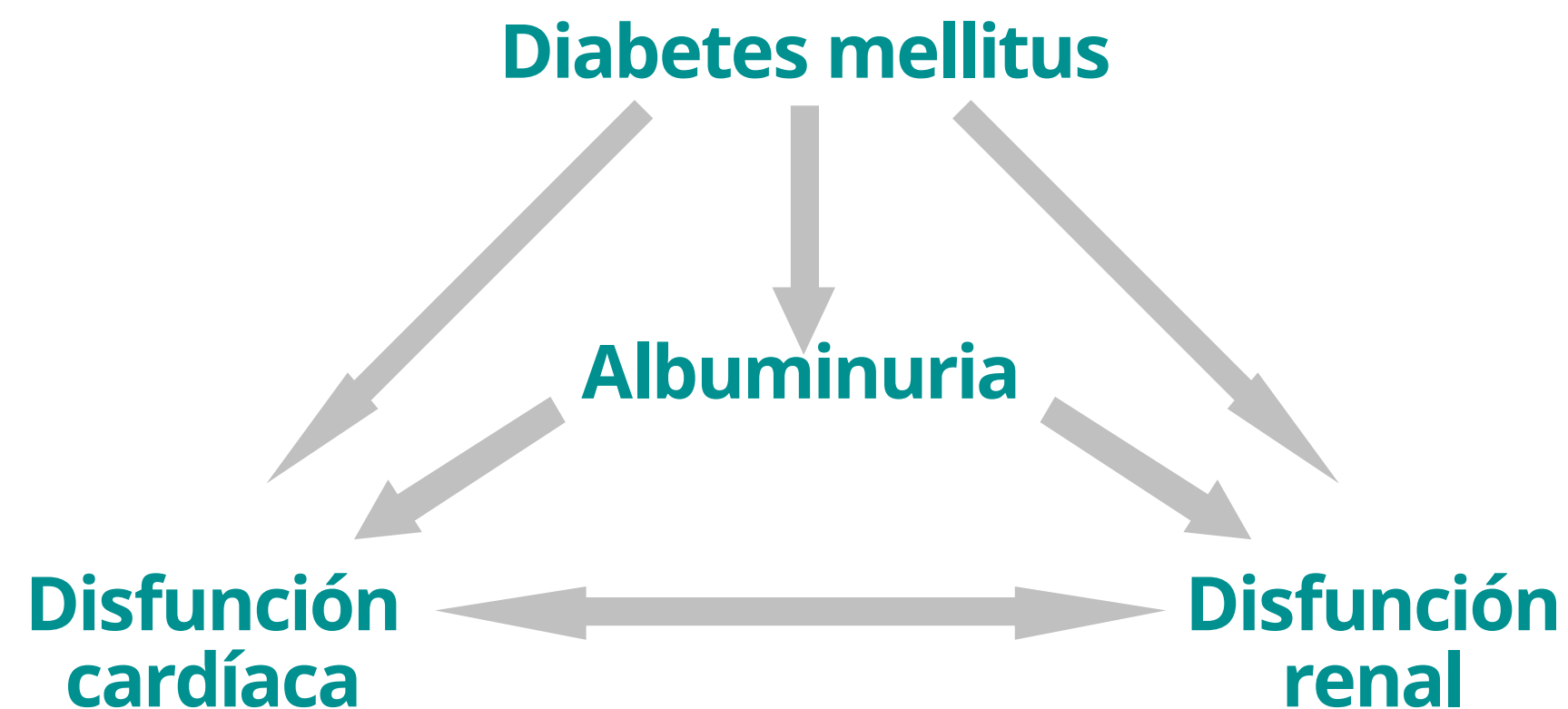


Diabetes y síndrome cardiorenal - Entendiendo la triple amenaza

El síndrome cardiorenal en pacientes con diabetes mellitus representa una condición sistémica que afecta tanto al sistema cardiovascular como al renal. La diabetes es un factor de riesgo bien establecido de ECV y una proporción significativa de pacientes diabéticos llega a desarrollar una nefropatía clínicamente significativa. Está claro que la diabetes puede afectar a ambos órganos simultáneamente y que la enfermedad inducida en uno puede afectar al otro y viceversa.¹



El efecto dual de la diabetes tanto en el corazón como en el riñón con la bidireccionalidad de la señalización entre los dos órganos. Extraído de Karnib HH, Ziyadeh FN. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Sep;89(3):201-208.¹

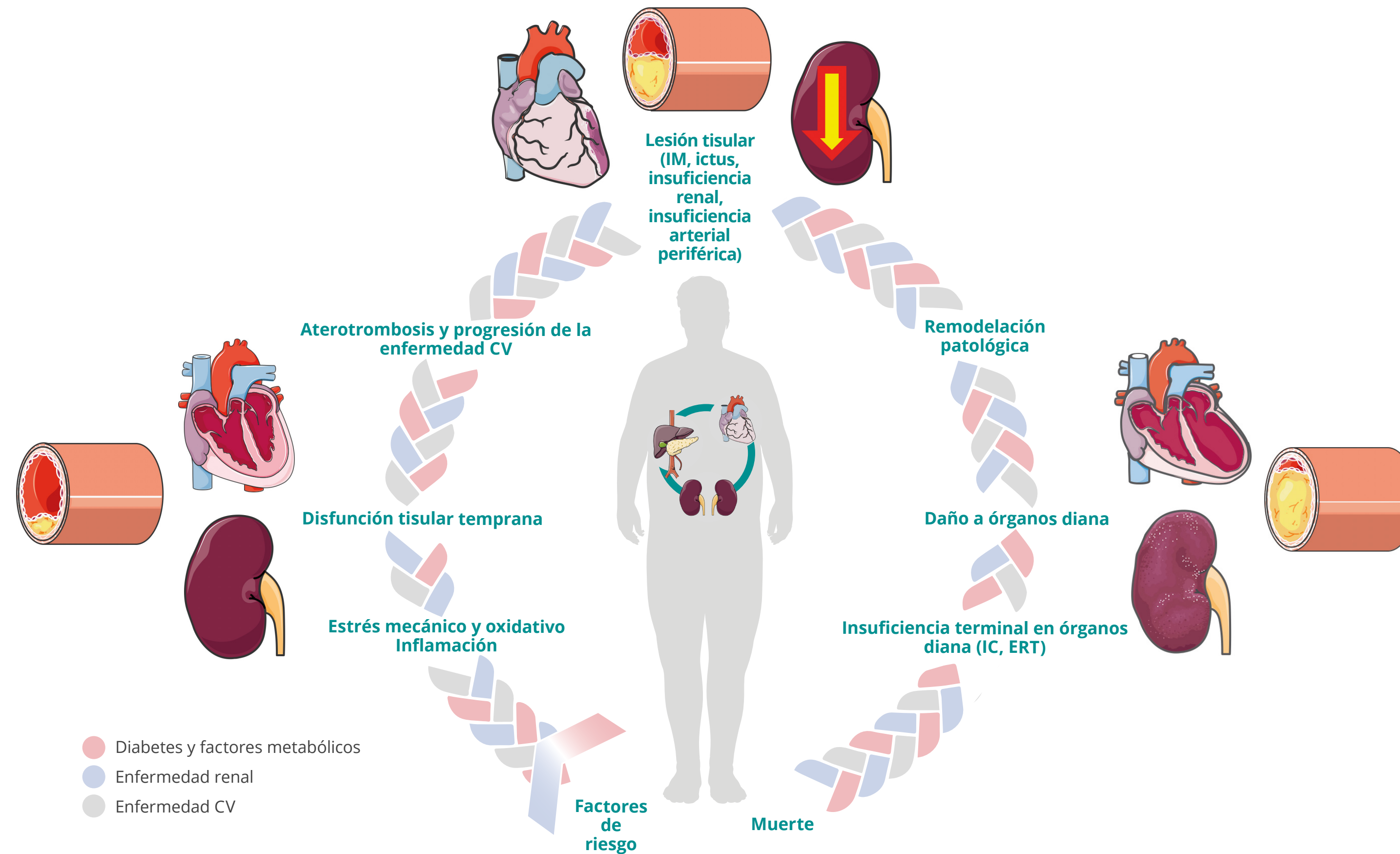
Diabetes y riñón

La nefropatía diabética es la enfermedad renal crónica más común en el mundo industrializado y es la principal causa de ERT, representando casi el 45% de los nuevos casos de ERT. Incluso cuando la diabetes está controlada, puede provocar ERC e insuficiencia renal. Hasta casi el 30% de los pacientes con diabetes desarrollan ERC y el nivel de proteinuria es un importante predictor de progresión a ERT. No obstante, la nefropatía *per se* también es una causa importante de mortalidad prematura en pacientes con DM1 o DM2, causando la muerte de muchos antes de llegar a la ERT.¹

Diabetes y corazón

Además del aumento de la morbilidad, los pacientes diabéticos sufren una alta tasa de mortalidad, siendo las ECV la principal causa de muerte que representa alrededor del 50% de todas las muertes por diabetes. La identificación de la diabetes como una condición de alto riesgo de enfermedades macrovasculares se basa en el hecho de que existe un alto riesgo a largo plazo de desarrollar ECV. Varios estudios mostraron que el riesgo de eventos CV aumenta de dos a cuatro veces en pacientes con DM2 en comparación con pacientes sin diabetes.¹

Las enfermedades de los sistemas cardio-renal-metabólico comparten muchos de los factores de riesgo²

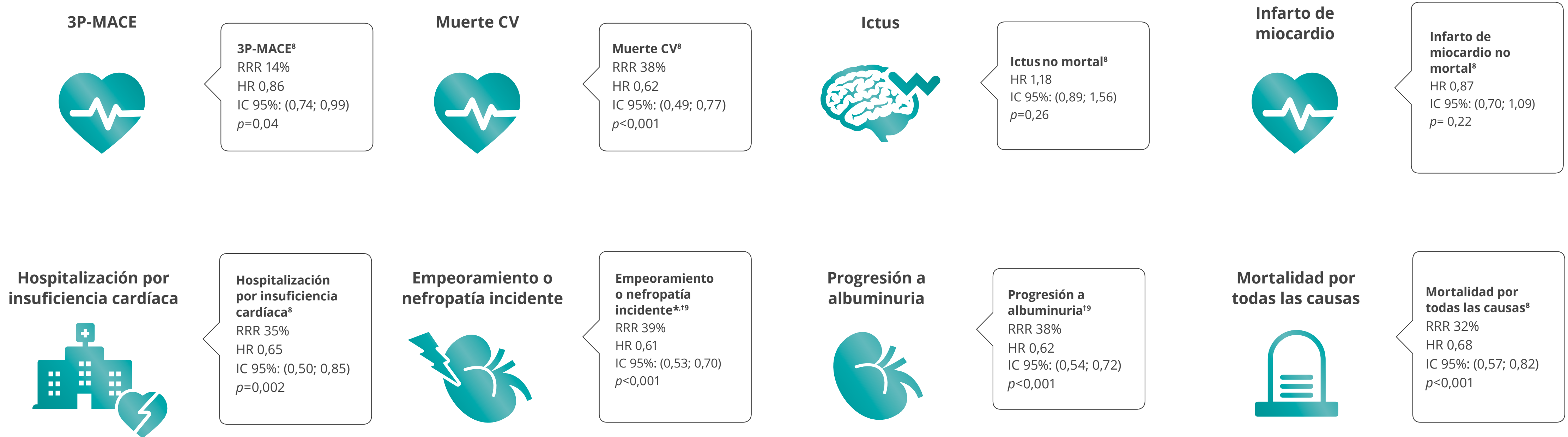


Fisiopatología del continuo de enfermedad cardiovascular y renal. Adaptado de Dzau VJ, *et al.* Circulation. 2006 Dec 19;114(25):2850-70.³

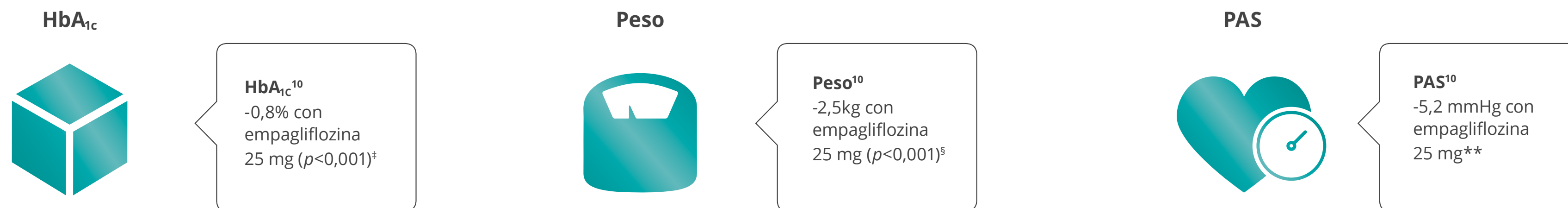
La progresión de enfermedades interrelacionadas (DM2, ECV, insuficiencia cardíaca y ERD) puede ocurrir debido a la disfunción de los sistemas cardio-renal-metabólico, que, a su vez, puede conducir a un mayor riesgo de muerte CV.⁴⁻⁶

¿Qué papel juega JARDIANCE^{®7} en la interrelación de los sistemas cardio-renal-metabólico?

En el estudio EMPA-REG OUTCOME[®] en pacientes con DM2 y ECV establecida empagliflozina mostró beneficios CV y renales que puedes consultar a continuación junto con otros resultados del estudio:^{8,9}

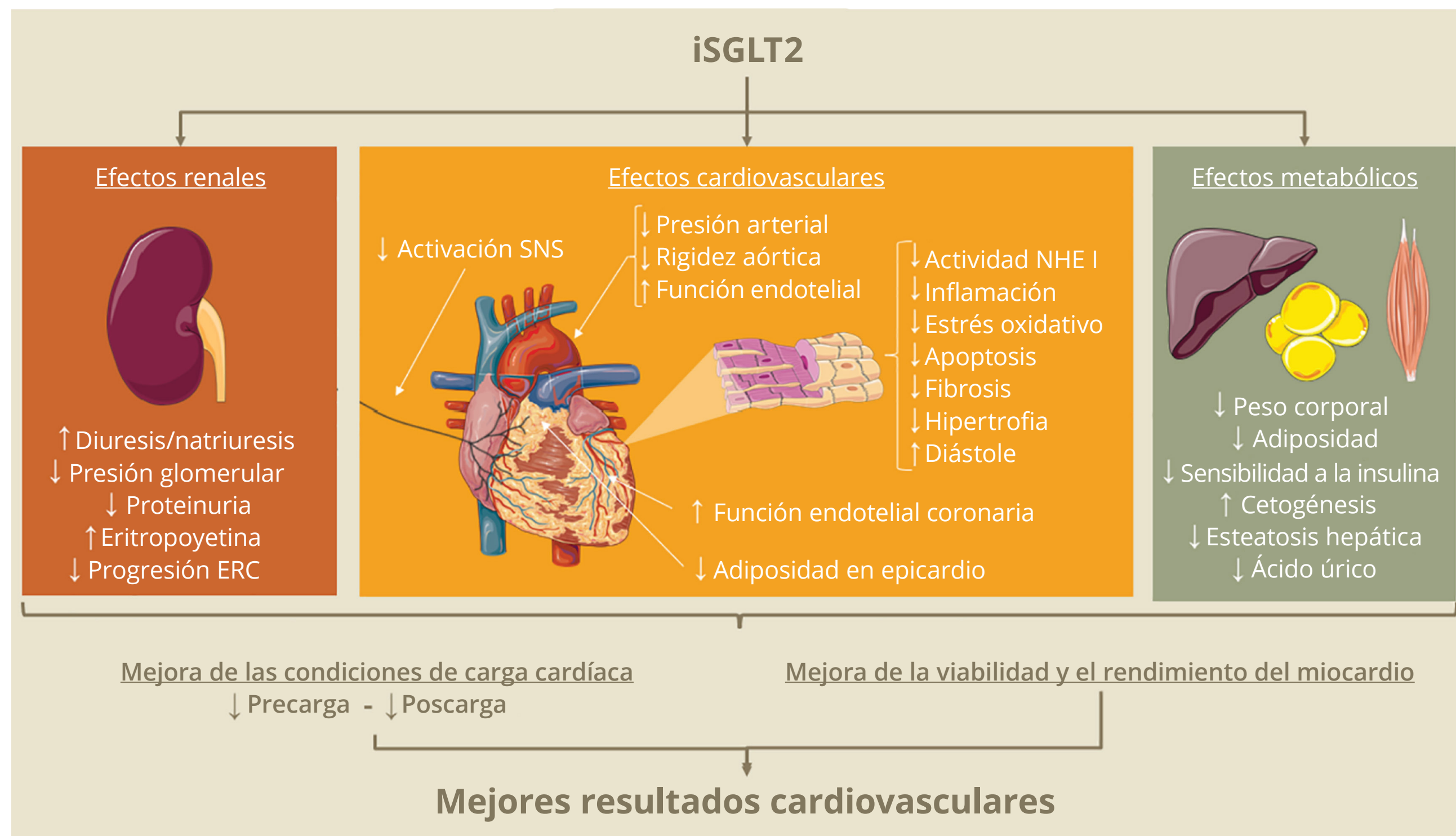


Además, empagliflozina mostró beneficios metabólicos en pacientes en tratamiento con metformina y una HbA_{1c} entre 7 y 10% (estudio de Häring HU, *et al.* Diabetes Care. 2014;37(6):1650-1659)¹⁰



¿Qué potenciales mecanismos podrían explicar los beneficios de los iSGLT2?

Mecanismos cardiovasculares, renales y metabólicos que se han propuesto para contribuir a los efectos cardiovasculares beneficiosos de los iSGLT2.¹¹



ERC: enfermedad renal crónica; **NHE 1:** intercambiador sodio/hidrógeno 1; **SNS:** sistema nervioso simpático.
 Extraído de Farmakis D, Butler J, Filippatos G. Eur J Heart Fail. 2020 Jul;22(7):1259-1262.¹¹

*Empeoramiento de la nefropatía (progresión a macroalbuminuria, duplicación del nivel de creatinina sérica, inicio de la terapia de trasplante renal o muerte por enfermedad renal) o albuminuria incidente.

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

² La diferencia en la HbA_{1c} en el cambio medio ajustado (DE) desde el valor basal para el grupo placebo fue de -0,13% (0,05%; nivel basal 7,90%), -0,70% (0,05%; nivel basal 7,94%) para el grupo empagliflozina 10 mg y -0,77% (0,05%; nivel basal 7,86%) para el grupo empagliflozina 25 mg (ambos p<0,001 con respecto a placebo).

³ La diferencia en el peso medio ajustado (DE) desde la basal para el grupo placebo fue de -0,45 kg (0,17 kg; nivel basal 79,7 kg), -2,08 kg (0,17 kg; nivel basal 81,6 kg) con empagliflozina 10 mg y -2,46 kg (0,17 kg; nivel basal 82,2 kg) con empagliflozina 25 mg (ambos p<0,001 con respecto a placebo).

⁴ **Cambio medio ajustado (DE) respecto al valor inicial en la PAS (mmHg): placebo -0,4 (0,7; valor basal 128,6 mmHg), empagliflozina 10 mg -4,5 (0,7; valor basal 129,6 mmHg), empagliflozina 25 mg -5,2 (0,7 mmHg; valor basal 130 mmHg).

3P-MACE: evento cardiovascular mayor de 3 puntos; **CrCl:** aclaramiento de creatinina; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM1:** diabetes mellitus tipo 1; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERD:** enfermedad renal diabética; **ERT:** enfermedad renal terminal; **HR:** tasa de riesgo; **IC:** intervalo de confianza; **IM:** infarto de miocardio; **iSGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **PAS:** presión arterial sistólica; **RRR:** reducción del riesgo relativo; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.

Referencias:

1. Karnib HH, Ziyadeh FN. The cardiorenal syndrome in diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Sep;89(3):201-208. 2. Sarafidis PA, et al. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? J Cardiometab Syndr. 2006 Winter;1(1):58-65. 3. Dzau VJ, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). Circulation. 2006 Dec 19;114(25):2850-2870. 4. Banerjee S, Panas R. Diabetes and cardiorenal syndrome: Understanding the "Triple Threat". Hellenic Journal of Cardiology. 2017 Sep -Oct;58(5):342-347. 5. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. Contrib Nephrol. 2010;164:33-38. 6. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes. 2015 Oct 10;6(13):1246-1258. 7. Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ FT_114930014.html. Fecha de consulta: diciembre 2020. 8. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 9. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334. 10. Häring HU, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1650-1659. 11. Farmakis D, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: 'a tale of two sisters', diabetes and heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Jul;22(7):1259-1262.

JARDIANCE® - FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 154,3 mg de lactosa anhidra. Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente "exento de sodio". Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 107,4 mg de lactosa anhidra. Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente "exento de sodio". Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con borde biselado, grabado con la inscripción «S10» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (diámetro del comprimido: 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, ovalado, biconvexo, grabado con la inscripción «S25» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 11,1 mm, anchura del comprimido: 5,6 mm). **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Jardiance está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio: - en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia. - añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. **4.2 Posología y forma de administración.** *Posología.* La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg (ver más abajo y sección 4.4). Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. No se precisa un ajuste de la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada, TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² o un aclaramiento de creatinina, CrCl ≥ 60 ml/min. El tratamiento con empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFGe desciende sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o con un CrCl por debajo de 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFGe se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2). *Insuficiencia hepática.* No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.4). *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No se dispone de datos. *Forma de administración.* Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde; no obstante, no debe tomarse una dosis doble en el mismo día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Cetoacidosis diabética.* Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes

en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. Jardiance no se debe utilizar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos de un programa de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un aumento de la incidencia de CAD con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de la insulina en comparación con un placebo. *Insuficiencia renal.* El tratamiento con Jardiance no debe iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o con un CrCl < 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFGe se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min. La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2). *Monitorización de la función renal.* Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación: - Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2). - Antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. *Lesión hepática.* Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática. *Aumento del hematocrito.* Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). *Riesgo de hipovolemia.* En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores. En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos. *Pacientes de edad avanzada.* El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo (ver sección 4.8). Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.2). *Infecciones del tracto urinario.* En un conjunto de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como efecto adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo, y mayor en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (ver sección 4.8). Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina. En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina. *Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).* Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Jardiance e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). *Amputaciones de*

#diabetesportucorazon

miembros inferiores. Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies. Insuficiencia cardíaca. La experiencia en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, en el 10,1 % de los pacientes se notificó insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con la población total del ensayo. Análisis de orina. Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando Jardiance presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina. Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG). No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia. Lactosa. Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones farmacodinámicas. Diuréticos. Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). Insulina y secretagogos de insulina. La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). Interacciones farmacocinéticas. Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina. Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26 % en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y a un aumento del 53 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por la rifampicina o por la fenitoína) sobre la empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Si se debe administrar de forma concomitante un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda vigilar el control de la glucemia para determinar que la respuesta a Jardiance es adecuada. Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3,

mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba en un 15 % y el AUC aumentaba en un 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La inhibición de los transportadores OATP- 1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C_{max} y un aumento del 35 % en el AUC de la empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la empagliflozina. Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos. En base a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta. La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6 % en el AUC y un aumento del 14 % en la C_{max} de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables. Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Jardiance durante el embarazo. Lactancia. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Jardiance no debe utilizarse durante la lactancia. Fertilidad. No se han realizado estudios sobre el efecto de Jardiance en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis) ^a			Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a	Sed		Cetoacidosis diabética*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito (generalizado) Exantema	Urticaria		Angioedema
Trastornos vasculares			Hipovolemia ^a		
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción ^a	Disuria		
Exploraciones complementarias		Aumento de los lípidos en suero ^b	Aumento de la creatinina en sangre/ disminución de la tasa de filtración glomerular ^a . Aumento del hematocrito ^c		

^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. los incrementos porcentuales medios respecto al valor basal para empagliflozina 10 mg y 25 mg frente a placebo, respectivamente, fueron del 4,9 % y 5,7 % frente al 3,5 % para el colesterol total; del 3,3 % y 3,6 % frente al 0,4 % para el colesterol HDL; del 9,5 % y 10,0 % frente al 7,5 % para el colesterol LDL; y del 9,2 % y 9,9 % frente al 10,5 % para los triglicéridos. los cambios medios en el hematocrito respecto al valor basal fueron del 3,4 % y del 3,6 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, comparado con 0,1 % de placebo. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los valores del hematocrito volvieron a los basales después de un período de seguimiento de 30 días tras finalizar el tratamiento. *ver sección 4.4.

#diabetesportucorazon

(ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Jardiance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Jardiance se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se incluyeron un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales, 10.004 pacientes recibieron empagliflozina, ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina. En 6 ensayos controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, se incluyeron 3.534 pacientes, de los cuales, 1.183 se trataron con placebo y 2.351 con empagliflozina. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas). **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla siguiente (Tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según el sistema de clasificación de órganos y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Hipoglucemia.** La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como tratamiento de adición a linagliptina y metformina y como asociado al tratamiento de referencia para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5 %, empagliflozina 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1 %, placebo 35,3 % a lo largo del ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8 %, empagliflozina 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1 %, empagliflozina 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % durante el ensayo de 52 semanas). **Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia).** No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 0,5 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 1,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % durante el ensayo de 52 semanas). **Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.** La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0 %, empagliflozina 25 mg: 3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada. **Aumento de la micción.** El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5 %, empagliflozina 25 mg: 3,3 %) en comparación con placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (< 1 %). **Infecciones del tracto urinario.** La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0 % y 7,2 %) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres. **Hipovolemia.** La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión

arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,4 %) y con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes a 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,3 %) en comparación con placebo (2,1 %). **Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular.** La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5 %; disminución de tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento. De manera uniforme, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: 3 ml/min/1,73 m²). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9 Sobredosis. Síntomas.** En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis máxima diaria recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis máxima diaria recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. **Tratamiento.** En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver Ficha Técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa Croscarmelosa sódica Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio. **Cubierta pelicular.** Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171) Talco. Macrogol (400). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres unidosis perforados de PVC/aluminio. Tamaños de envases de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173. D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/010. EU/1/14/930/011. EU/1/14/930/012. EU/1/14/930/013. EU/1/14/930/014. EU/1/14/930/015. EU/1/14/930/016. EU/1/14/930/017. EU/1/14/930/018. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/001. EU/1/14/930/002. EU/1/14/930/003. EU/1/14/930/004. EU/1/14/930/005. EU/1/14/930/006. EU/1/14/930/007. EU/1/14/930/008. EU/1/14/930/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 22/mayo/2014. Fecha de la última renovación: 14/febrero/2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 03 de septiembre de 2020. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **13. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Jardiance® 10 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 55,45€. Jardiance® 25 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 55,45€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#diabetesportucorazon