

# ¿Cómo iniciar JARDIANCE® o SYNJARDY® en un paciente con DM2?

La ECV es la principal causa de mortalidad de las personas con diabetes<sup>1</sup>:

  
**386.000**

Suma más de 386.000 casos nuevos anualmente en España\*<sup>2</sup>

  
**+50%**

El 52% de personas con DM2 mueren por eventos CV a nivel mundial<sup>3</sup>

  
**DM2 x2**

Los pacientes con DM2 duplican el riesgo de mortalidad CV y el de mortalidad total en comparación con las personas sin DM<sup>4</sup>

  
**1**

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte CV en las personas con DM, tanto en términos absolutos como relativos<sup>5</sup>

**En este contexto, distintas guías internacionales de las sociedades de diabetes recomiendan el uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 y MFRCV o ECV<sup>6-8</sup>**

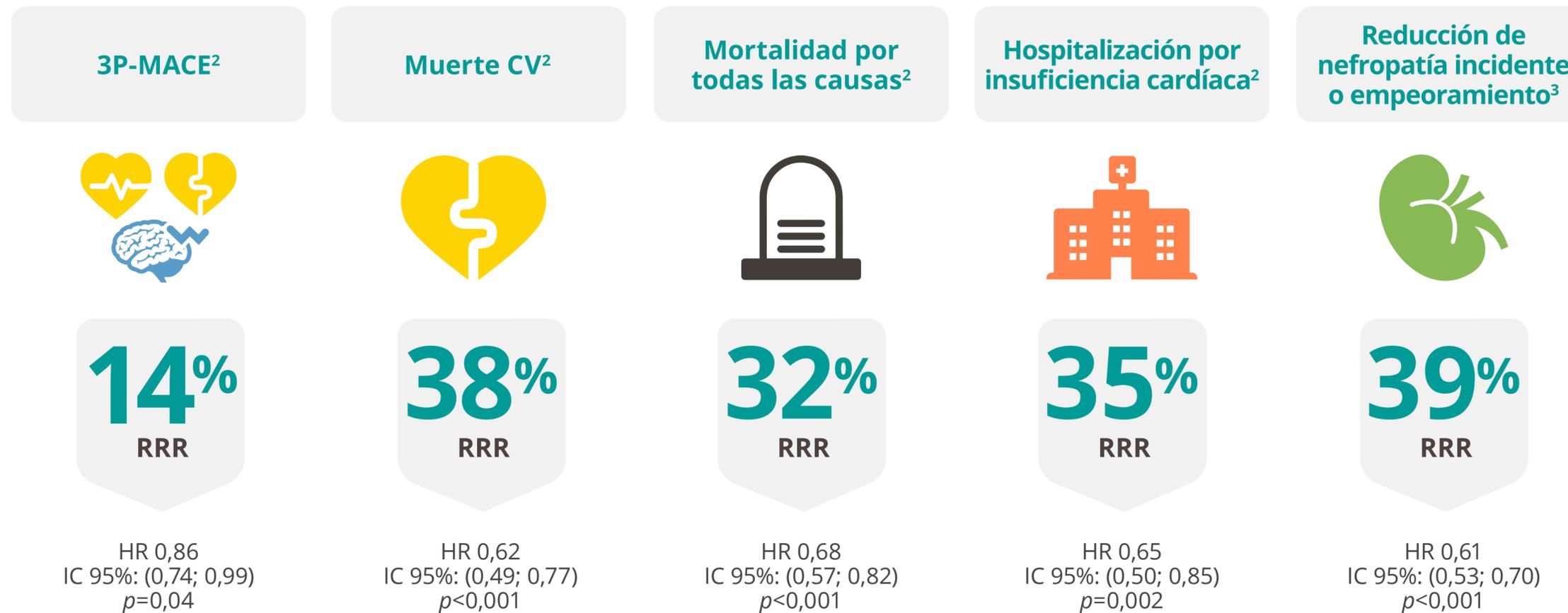
\*La estimación de los 380.000 nuevos casos de diabetes anuales en España se consigue aplicando la tasa de incidencia observada (11,6/1.000 personas-año) a la población española.<sup>2</sup>

**CV:** cardiovascular; **DM:** diabetes mellitus; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **iSGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **MFRCV:** múltiples factores de riesgo cardiovascular.

**1.** World Heart Federation. Disponible en: [www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-diseaserisk-factors/diabetes/](http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-diseaserisk-factors/diabetes/) Fecha de acceso: noviembre 2020. **2.** Rojo-Martínez G, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. Sci Rep. 2020 Feb 17;10(1):2765. **3.** Morrish NJ, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001;44:S14-S21. **4.** Rao Kondapally Seshasai S, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):829-841. **5.** Baena-Díez JM, Grau M. Causas de muerte en las personas con diabetes mellitus. Diabetes Práctica. 2017;08(04):145-192. **6.** Mata-Cases, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2020;11(02):41-76. **7.** Seidu S, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. Prim Care Diabetes. 2020 Jun 9;S1751-9918(20)30189-3. **8.** Buse JB, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Feb;43(2):487-493.

**#diabetesportucorazon**

# JARDIANCE® ha mostrado beneficios cardiovasculares y renales en pacientes con DM2 y ECV establecida en el estudio EMPA-REG OUTCOME®<sup>1-3</sup>



Datos incluidos en la ficha técnica

El perfil de seguridad de empagliflozina fue consistente con los ensayos clínicos previos y la información actual de la Ficha Técnica.

CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HR: Tasa de riesgo; IC: intervalo de confianza; RRR: reducción de riesgo relativo.

1. Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html). Fecha de consulta: diciembre 2020. 2. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

3. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.

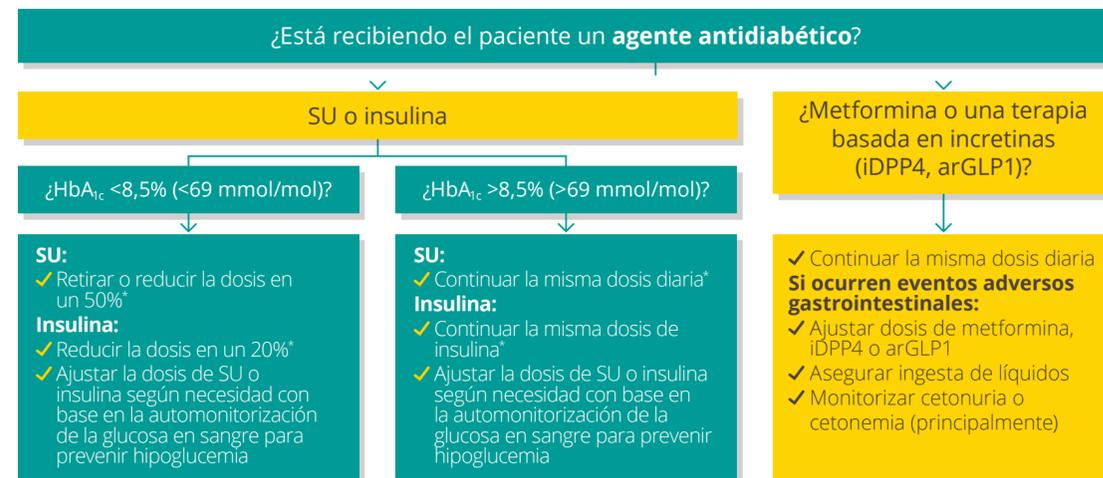
#diabetesportucorazon

# Descubre en 3 pasos cómo iniciar JARDIANCE® o SYNJARDY® tras metformina en pacientes con DM2



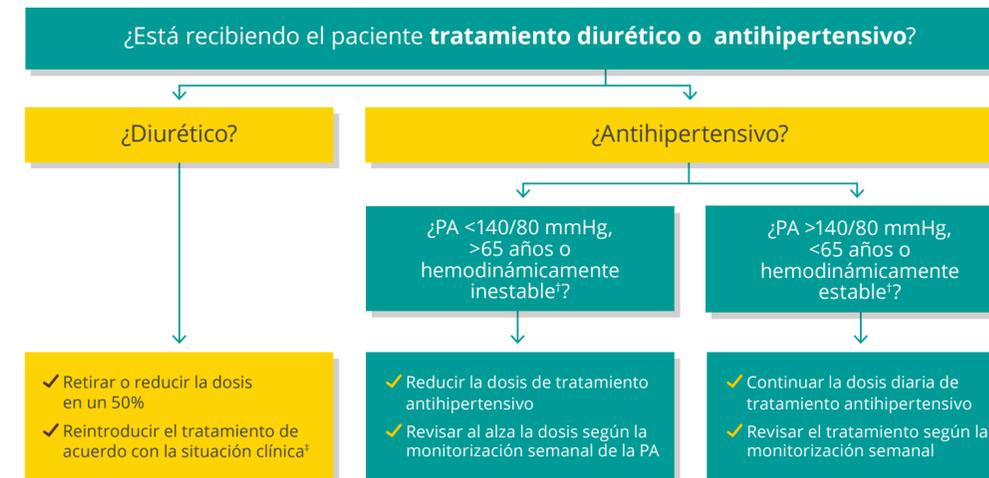
**Paso 1** Identificar a tu paciente con DM2 y múltiples factores de riesgo CV o ECV tratado con metformina candidato a recibir JARDIANCE® o SYNJARDY®

## Algoritmo propuesto para el ajuste de los agentes antidiabéticos cuando se inician los inhibidores de SGLT2 en pacientes con DM2<sup>1</sup>



**Paso 2** Considerar ajustar su tratamiento concomitante

## Algoritmo propuesto para el ajuste de la terapia diurética/antihipertensiva cuando se inician los inhibidores de SGLT2 en pacientes con DM2<sup>1</sup>



**Paso 3** Considerar dosis de tratamiento según TFGe del paciente

\* Evite la abstinencia de insulina para minimizar el riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica.

† Hemodinámicamente inestable definido como fibrilación auricular, hipotensión ortostática o labilidad de la presión arterial, síncope previo, etc.

‡ Situación clínica definida por insuficiencia cardíaca, edema, función renal.

arGLP1: agonistas de los receptores GLP-1; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; PA: presión arterial; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada. SU: sulfonilureas.

1. Gómez-Peralta F, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(5):953-62.

#diabetesportucorazon

# JARDIANCE® , un comprimido una vez al día<sup>1</sup>



1 comprimido una vez al día<sup>1</sup>



# SYNJARDY® , un comprimido dos veces al día<sup>2</sup>



1 comprimido dos veces al día<sup>2</sup>



## AJUSTE SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL

	TFGe >60ml/min	TFGe 45-60ml/min
JARDIANCE® 10 mg	✓	✓
JARDIANCE® 25 mg	✓	✗

## AJUSTE SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL

	TFGe >60ml/min	TFGe 45-60ml/min
SYNJARDY® 5 mg/1000 mg	✓	✓
SYNJARDY® 12,5 mg/1000 mg	✓	✗

El tratamiento con empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min.

CrCl: aclaramiento de creatinina; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

1. Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html). Fecha de consulta: diciembre 2020. 2. Ficha técnica Synjardy®. Boehringer Ingelheim España, S.A. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151003032/FT\\_1151003032.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151003032/FT_1151003032.html). Fecha de consulta: diciembre 2020.

#diabetesportucorazon

# 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 TFG<sub>e</sub> ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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, TFG<sub>e</sub> ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un aclaramiento de creatinina, CrCl ≥60 ml/min. El tratamiento con empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con una TFG<sub>e</sub> <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl <60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFG<sub>e</sub> desciende sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 TFG<sub>e</sub> se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 TFG<sub>e</sub> inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl <60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFG<sub>e</sub> se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 TFG<sub>e</sub> se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sup>a</sup> Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis) <sup>a</sup>			Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>a</sup>	Sed		Cetoacidosis diabética*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito (generalizado) Exantema	Urticaria		Angioedema
Trastornos vasculares			Hipovolemia <sup>a</sup>		
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción <sup>a</sup>	Disuria		
Exploraciones complementarias		Aumento de los lípidos en suero <sup>b</sup>	Aumento de la creatinina en sangre/ disminución de la tasa de filtración glomerular <sup>a</sup> . Aumento del hematocrito <sup>c</sup>		

<sup>a</sup> 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 m<sup>2</sup>). 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 anhídrico 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

## SYNJARDY® - FICHA TÉCNICA

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreto de metformina. Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina. Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreto de metformina. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color blanco amarillento, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S5» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «850» en la otra (longitud del comprimido: 19,2 mm, anchura del comprimido: 9,4 mm). Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pardusco, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S5» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «1000» en la otra (longitud del comprimido: 21,1 mm, anchura del comprimido: 9,7 mm). Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color blanco rosado, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S12» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «850» en la otra (longitud del comprimido: 19,2 mm, anchura del comprimido: 9,4 mm). Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color morado pardusco oscuro, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S12» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «1000» en la otra (longitud del comprimido: 21,1 mm, anchura del comprimido: 9,7 mm). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Synjardy está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio: • en pacientes no suficientemente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola. • en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la diabetes en pacientes no suficientemente controlados con metformina y estos medicamentos. • en pacientes que ya se estén tratando con la combinación de empagliflozina y metformina en comprimidos separados. Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en el control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Adultos con función renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min).* La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. La dosis debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, usando la dosis diaria recomendada de 10 mg o 25 mg de empagliflozina y sin superar la dosis diaria máxima recomendada de metformina.

Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal

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

*Para pacientes no suficientemente controlados con metformina (ya sea sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes).* En pacientes no suficientemente controlados con metformina sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, la dosis inicial recomendada de Synjardy debe ser de 5 mg

de empagliflozina dos veces al día (dosis diaria de 10 mg) y la dosis de metformina debe ser similar a la dosis que ya esté tomando. En los pacientes que toleren una dosis diaria total de 10 mg de empagliflozina y necesiten un control glucémico más estrecho, la dosis puede aumentarse a una dosis diaria total de 25 mg de empagliflozina. Cuando Synjardy se utiliza en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesaria una dosis más baja de la sulfonilurea y/o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). *Para pacientes que ya estén tomando empagliflozina y metformina en comprimidos distintos.* Los pacientes que ya estén tomando empagliflozina (10 mg o 25 mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian a Synjardy deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y metformina que ya estén tomando, o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina (para las concentraciones disponibles, ver sección 2). *Dosis olvidadas.* Si se olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde; no obstante, no debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo. En este caso, la dosis olvidada debe omitirse. *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. Si no se dispone de la dosis adecuada de Synjardy, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. *Insuficiencia hepática.* Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia glucémica de la empagliflozina. Como la metformina se excreta por los riñones y los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidades de presentar una disminución de la función renal, Synjardy se debe utilizar con precaución en estos pacientes. La monitorización de la función renal es necesaria para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4). En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica con la empagliflozina es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver sección 4.4). *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Synjardy en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 0 y 18 años. No se dispone de datos. *Forma de administración.* Synjardy debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar la dieta de bajo contenido energético. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) (ver sección 4.4). • Pre-coma diabético. • Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 4.4). • Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como por ejemplo: deshidratación, infección grave o shock (ver las secciones 4.4 y 4.8). • Enfermedad que pueda producir hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de enfermedad crónica), como por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock (ver sección 4.4). • Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver las secciones 4.2 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Acidosis láctica.* La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal o en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. *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 de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/ dl). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina

#diabetesportucorazon

se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. Synjardy 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. **Administración de medios de contraste yodados.** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5). **Función renal.** Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia glucémica de la empagliflozina. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). Synjardy está contraindicado en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3). **Función cardíaca.** Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipoxia y de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable se puede usar Synjardy con una monitorización regular de la función cardíaca y renal. Synjardy está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable debido al componente metformina (ver sección 4.3). **Cirugía.** La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. **Riesgo de hipovolemia.** En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores. En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha supervisión de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en pacientes que reciben Synjardy. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Synjardy hasta que se corrija la pérdida de líquidos. **Pacientes de edad avanzada.** El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver sección 4.2). **Infecciones del tracto urinario.** Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina (ver sección 4.8). En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento. **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 Synjardy e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). **Amputaciones de miembros inferiores.** Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies. **Lesión hepática.** Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la

empagliflozina y la lesión hepática. **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. **Aumento del hematocrito.** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). **Análisis de orina.** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando Synjardy presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina. **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. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración conjunta de dosis múltiples de empagliflozina y metformina no altera de forma significativa la farmacocinética ni de la empagliflozina ni de la metformina en individuos sanos. No se han realizado estudios de interacciones con Synjardy. A continuación se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales. **Empagliflozina. Interacciones farmacodinámicas. Diuréticos.** La 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<sub>max</sub>) 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 Synjardy es adecuada. Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C<sub>max</sub> de empagliflozina aumentaba en un 15 % y que el AUC aumentaba en un 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C<sub>max</sub> y a un aumento del 35 % en el AUC de la empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la empagliflozina. Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclortiazida. **Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos.** De acuerdo a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta. La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. De acuerdo a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con 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<sub>max</sub> de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables. Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipiril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales. **Metformina. Uso concomitante no recomendado. Alcohol.** La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. **Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés).** La metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con: • Inhibidores del OCT1 (como el verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina. • Inductores del OCT1 (como la rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina. • Inhibidores del OCT2 (como la cimetidina, el dolutegravir, la ranolazina, la trimetoprima, el vandetanib y el isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de la metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina. • Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como

#diabetesportucorazon

el crizotinib y el olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina. Por tanto, se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren estos medicamentos de forma conjunta con metformina, ya que podría aumentar la concentración plasmática de metformina. En caso necesario, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Medios de contraste yodados.** La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Combinaciones que requieren precauciones de empleo.** Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se suspenda. **Insulina y secretagogos de insulina.** La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con metformina (ver las secciones 4.2 y 4.8). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos sobre el uso de este medicamento o de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal. Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios realizados en animales con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina en monoterapia solo han

mostrado toxicidad para la reproducción a dosis más altas de metformina (ver sección 5.3). Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con este medicamento, sino que se utilice insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre. **Lactancia.** La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos en niños/recién nacidos lactantes de mujeres tratadas con este medicamento. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna. Los datos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina y la metformina se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento o de la empagliflozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales con empagliflozina y metformina no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Synjardy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Synjardy se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron hipoglucemia en combinación con insulina y/o una sulfonilurea y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito). No se identificaron reacciones adversas adicionales en los ensayos clínicos con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Hipoglucemia.** La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios correspondientes y fue similar en el caso de la empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina, como tratamiento adicional a linagliptina y metformina y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina

**Tabla 2: 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	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>1,2</sup> . Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis) <sup>1,2</sup> .				Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>a</sup>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>1</sup>	Sed <sup>2</sup>		Cetoacidosis diabética <sup>a</sup>	Acidosis láctica <sup>3</sup> . Déficit de vitamina B12 <sup>3,4</sup> .	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Alteraciones del gusto <sup>3</sup>				
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipovolemia <sup>1,2</sup>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Síntomas gastrointestinales <sup>3</sup>					
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>3</sup> . Hepatitis <sup>3</sup>	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito (generalizado) <sup>2,3</sup> Exantema	Urticaria		Eritema <sup>3</sup>	Angioedema
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Aumento de la micción <sup>1,2</sup>	Disuria <sup>2</sup>			
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de los lípidos en suero <sup>2,b</sup>	Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular <sup>1</sup> . Aumento del hematocrito <sup>2,c</sup>			

<sup>1</sup>Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. <sup>2</sup>Reacciones adversas identificadas con empagliflozina en monoterapia. <sup>3</sup>Reacciones adversas identificadas con metformina en monoterapia. <sup>4</sup>El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de la vitamina B12 que, en muy raras ocasiones, puede dar lugar a un déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (por ejemplo, anemia megaloblástica). <sup>5</sup>Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito se producen más frecuentemente al inicio del tratamiento y desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos. <sup>a</sup>Ver sección 4.4. <sup>b</sup>Los incrementos porcentuales medios respecto al valor basal para empagliflozina 10 mg y 25 mg frente a placebo, respectivamente, fueron del 5,0 % y 5,2 % frente al 3,7 % para el colesterol total; del 4,6 % y 2,7 % frente al -0,5 % para el colesterol HDL; del 9,1 % y 8,7 % frente al 7,8 % para el colesterol LDL; y del 5,4 % y 10,8 % frente al 12,1 % para los triglicéridos. <sup>c</sup>Los cambios medios en el hematocrito respecto al valor basal fueron del 3,6 % y del 4,0 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, comparado con 0 % de placebo. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los valores del hematocrito volvieron a los basales después de un período de seguimiento de 30 días tras finalizar el tratamiento.

**#diabetesportucorazon**

como componentes individuales, como asociado al tratamiento de referencia. Se observó un aumento de la frecuencia cuando la empagliflozina se administró como tratamiento adicional a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 % y placebo: 8,4 %), o como tratamiento adicional a metformina e insulina (empagliflozina 10 mg: 31,3 %, empagliflozina 25 mg: 36,2 % y placebo: 34,7 %). *Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia)*. La frecuencia global de pacientes con acontecimientos hipoglucémicos graves fue baja (< 1 %) y similar en el caso de la empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales, como asociado al tratamiento de referencia. Se produjeron acontecimientos hipoglucémicos graves en el 0,5 %, el 0 % y el 0,5 % de los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg y placebo respectivamente cuando se utilizaron como tratamiento adicional a metformina e insulina. Ningún paciente presentó acontecimientos hipoglucémicos graves en la combinación con metformina y una sulfonilurea y como tratamiento adicional a linagliptina y metformina. *Infecciones del tracto urinario*. La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue mayor en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (8,8 %) en comparación con los que recibieron empagliflozina 25 mg (6,6 %) o placebo (7,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar a la del placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina. 10 mg comparado con placebo en pacientes mujeres, pero esto no ocurrió para empagliflozina 25 mg. La frecuencia de las infecciones del tracto urinario fue baja en el caso de los pacientes varones y estuvo equilibrada en todos los grupos de tratamiento. *Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales*. La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (4,0 %) y empagliflozina 25 mg (3,9 %) que en los que recibieron placebo (1,3 %) y se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina comparado con placebo. La diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes varones. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada y ninguna tuvo una intensidad grave. *Aumento de la micción*. Como cabe esperar del mecanismo de acción, el aumento de la micción (evaluado mediante una búsqueda de los términos predefinidos, incluyendo polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (3,0 %) y empagliflozina 25 mg (2,9 %) comparado con placebo (1,4 %) como tratamiento adicional a metformina. El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (< 1 %). *Hipovolemia*. La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) en pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina fue baja: 0,6 % en el caso de empagliflozina 10 mg, 0,3 % en el caso de empagliflozina 25 mg y 0,1 % en el caso del placebo. El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, que podría afectar al estado de hidratación de los pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes ≥ 75 años de edad, los episodios de hipovolemia se han notificado en un único paciente tratado con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina. *Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular*. La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo como tratamiento adicional a metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 %; disminución de la tasa filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,2 %). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento. 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 m<sup>2</sup>). 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. Empagliflozina**. En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. *Metformina*. No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una sobredosis elevada de metformina o los riesgos concomitantes pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un hospital (ver las secciones 4.4 y 4.5). *Tratamiento*.

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**. Ver Ficha Técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS**. **6.1 Lista de excipientes**. Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. *Núcleo del comprimido*. Almidón de maíz. Copovidona (valor K nominalmente 28) Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. *Cubierta pelicular*. Hipromelosa Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Talco. Óxido de hierro amarillo (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. *Núcleo del comprimido*. Almidón de maíz. Copovidona (valor K nominalmente 28) Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. *Cubierta pelicular*. Hipromelosa Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Talco. Óxido de hierro negro (E172) Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades**. No procede. **6.3 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/PVDC/aluminio. Tamaños de envase de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 120 (2 envases de 60 x 1), 180 (2 envases de 90 x 1) y 200 (2 envases de 100 x 1) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación**. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173. D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/001. EU/1/15/1003/002. EU/1/15/1003/003. EU/1/15/1003/004. EU/1/15/1003/005. EU/1/15/1003/037. EU/1/15/1003/006. EU/1/15/1003/007. EU/1/15/1003/008. EU/1/15/1003/009. Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/010. EU/1/15/1003/011. EU/1/15/1003/012. EU/1/15/1003/013. EU/1/15/1003/014. EU/1/15/1003/038. EU/1/15/1003/015. EU/1/15/1003/016. EU/1/15/1003/017. EU/1/15/1003/018. Synjardy 12,5mg/850mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/019. EU/1/15/1003/020. EU/1/15/1003/021. EU/1/15/1003/022. EU/1/15/1003/023. EU/1/15/1003/039. EU/1/15/1003/024. EU/1/15/1003/025. EU/1/15/1003/026. EU/1/15/1003/027. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/028. EU/1/15/1003/029. EU/1/15/1003/030. EU/1/15/1003/031. EU/1/15/1003/032. EU/1/15/1003/040. EU/1/15/1003/033. EU/1/15/1003/034. EU/1/15/1003/035. EU/1/15/1003/036. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**. Fecha de la primera autorización: 27/mayo/2015. Fecha de la última renovación: 01/abril/2020. **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. PRESENTACION Y PRECIOS**. Synjardy® 5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 59,95€. Synjardy® 12,5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 59,95€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos: <http://www.aemps.gob.es> y en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

#diabetesportucorazon