

ETACRIL® EMPAGLIFLOZINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Empagliflozina..... 10 mg
Lactosa, croscarmelosa sódica,
sílice coloidal, celulosa microcristalina,
estearato de magnesio, dióxido de titanio,
hidroxipropilmetilcelulosa, povidona,
polietilenglicol, polisorbato 80 y
óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)..... c.s.

25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Empagliflozina..... 25 mg
Lactosa, croscarmelosa sódica,
sílice coloidal, celulosa microcristalina,
estearato de magnesio, dióxido de titanio,
hidroxipropilmetilcelulosa, povidona,
polietilenglicol, polisorbato 80 y
óxido de hierro amarillo (100 %) (CI: 77492)..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).
Código ATC: A10BK03.

INDICACIONES

Diabetes mellitus tipo 2

ETACRIL® está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en asociación a dieta y ejercicio:

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

Insuficiencia cardíaca

ETACRIL® está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.

Enfermedad renal crónica

ETACRIL® está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

La empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo, altamente potente (IC₅₀ de 1,3 nmoI) del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). La empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes, para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante, responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la tasa de filtración glomerular (TFG). La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido.

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción de glucosa por la orina aumentó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo continua durante el intervalo de administración de 24 horas. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina se mantuvo al final del período de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina dio lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

La empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como postprandiales. El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluido el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-β). Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina se ve acompañada por una diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

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

Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de la empagliflozina se ha caracterizado extensivamente en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral, la empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{max} de 1,5 horas, después de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El AUC plasmático medio en estado estacionario y la C_{max} fueron de 1.870 nmoI.h/l y 259 nmoI/l con empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmoI.h/l y 687 nmoI/l con empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de la empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la semivida de eliminación terminal aparente de la empagliflozina era de 12,4 horas y que el aclaramiento oral aparente era de 10,6 l/hora. Las variabilidades interindividual y residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con una pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la semivida, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22 % con respecto al AUC plasmático. Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó por las heces (41 %) o la orina (54 %). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco que se recuperó en las heces fue el fármaco original sin cambios y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretado por la orina fue el fármaco original sin cambios.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de la empagliflozina aumentó en aproximadamente el 18 %, 20 %, 66 % y 48 % respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y fallo renal/ERT en comparación con los pacientes con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente un 20 % más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. La farmacocinética poblacional demostró que el aclaramiento oral aparente de empagliflozina disminuyó con un descenso en la TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina aumentó aproximadamente el 23 %, 47 % y 75 % y la C_{max} aumentó en el 4 %, 23 % y 48 %, respectivamente en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la empagliflozina, según un análisis de farmacocinética poblacional. En este análisis, se estimó que el AUC era un 5,82 %, 10,4 % y 17,3 % inferior en sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m² respectivamente, en comparación con sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Sexo

El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la empagliflozina, según un análisis de farmacocinética poblacional.

Raza

En la farmacocinética poblacional se estimó que el AUC era un 13,5 % más alto en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m², en comparación con los no asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m².

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

Un estudio pediátrico de fase I examinó la farmacocinética y la farmacodinamia de la empagliflozina (5 mg, 10 mg y 25 mg) en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas de la farmacocinética y farmacodinamia, observadas concordaban con las obtenidas en sujetos adultos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

Diabetes mellitus tipo 2

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

Insuficiencia cardíaca

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

Enfermedad renal crónica

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

Todas las indicaciones

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 20 ml/min/1,73 m².

En pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de la empagliflozina es menor en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m² y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². Por consiguiente, si la TFGe desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m², se debe considerar un tratamiento hipoglucemiante adicional en caso necesario.

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia.

Población pediátrica

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Cetoacidosis

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

El riesgo de cetoacidosis se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre, a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de cetoacidosis son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (por ejemplo: pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

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

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

Insuficiencia renal

Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 20 ml/min/1,73 m². En pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg.

La eficacia hipoglucemiante de la empagliflozina depende de la función renal y es menor en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m² y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m².

Monitorización de la función renal

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

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

Riesgo de hipovolemia

En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede provocar una disminución moderada de la presión arterial. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por 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. 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 (por ejemplo: diuréticos, inhibidores de la ECA).

Infecciones complicadas del tracto urinario

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

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

Amputaciones de miembros inferiores

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Lesión hepática

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

Aumento del hematocrito

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

Enfermedad renal crónica

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

Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo

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

Análisis de orina

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

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

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

Lactosa

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

Sodio

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

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.

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 (por ejemplo, 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 ETACRIL® 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 OATP1B1/1B3 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 la 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, glibeprida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efecto de la empagliflozina sobre otros medicamentos

La empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Derive al paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

En base a los estudios *in vitro*, 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 administradas 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 considerarían 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 glibeprida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

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. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ETACRIL® 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. ETACRIL® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de ETACRIL® 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 ETACRIL® se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus tipo 2

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).

Insuficiencia cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3.726) o fracción de eyección preservada (N = 5.985) tratados con 10 mg de empagliflozina o con un placebo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. La reacción adversa más frecuente de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved agrupados fue hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

Enfermedad renal crónica

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica (N = 6.609) tratados con 10 mg de empagliflozina o con un placebo. Aproximadamente el 44 % de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. Los acontecimientos adversos más frecuentes en el estudio EMPA-KIDNEY fueron gota (7,0 % con empagliflozina frente a 8,0 % con placebo) y fracaso renal agudo (2,8 % con empagliflozina frente a 3,5 % con placebo), que se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con el placebo.

El perfil de seguridad global de la empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas.

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 la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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).

En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó una frecuencia similar de hipoglucemia cuando se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 6,5 %; placebo: 6,7 %).

Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia)

No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a 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).

En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina y con placebo como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 2,2 %; placebo: 1,9 %).

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0 %, empagliflozina 25 mg: 3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada.

En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacientes con diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 2,3 %; placebo: 0,8 %) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 1,7 %; placebo: 0,7 %) cuando recibieron tratamiento con empagliflozina en comparación con el placebo.

Aumento de la micción

El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5 %, empagliflozina 25 mg: 3,3 %) en comparación con placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (< 1 %).

En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo (empagliflozina 10 mg: 0,9 %; placebo 0,5 %).

Infecciones del tracto urinario

La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0 % y 7,2 %) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres.

Hipovolemia

La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,4 %) y con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,3 %) en comparación con placebo (2,1 %).

Aumento de la creatinina en sangre / Disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante los tratamientos continuos 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.

Aumento de los lípidos séricos

Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empagliflozina 10 mg y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente, fueron: colesterol total, 4,9 % y 5,7 % frente a 3,5%; colesterol-HDL, 3,3 % y 3,6 % frente a 0,4 %; colesterol-LDL, 9,5 % y 10,0 % frente a 7,5%; triglicéridos, 9,2 % y 9,9% frente a 10,5 %.

Aumento del hematocrito

Los cambios medios del hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 3,4 % y 3,6 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0,1 % para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el hematocrito retornó hacia los valores iniciales después de un periodo de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

ETACRIL® 10 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

ETACRIL® 25 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25 °C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 02.24.