

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PROFESIONAL

### AMONTIL EMPAGLIFLOZINA

Comprimidos recubiertos

Industria argentina

Venta bajo receta

#### Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Empagliflozina                    | 10,000 mg |
| Lactosa monohidrato CD            | 51,400 mg |
| Celulosa Microcristalina PH101    | 28,800 mg |
| Povidona K30                      | 4,000 mg  |
| Croscarmelosa Sódica              | 4,000 mg  |
| Dióxido de silicio coloidal       | 0,600 mg  |
| Estearato de magnesio             | 1,200 mg  |
| Hidroxipropilmetilcelulsoa 2910 5 | 2,9875 mg |
| Polietilenglicol 400              | 0,4000 mg |
| Dióxido de titanio                | 1,5624 mg |
| Polisorbato 80                    | 0,0500 mg |
| Óxido de Hierro amarillo          | 0,008 mg  |

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| Empagliflozina                    | 25,000 mg  |
| Lactosa monohidrato CD            | 128,500 mg |
| Celulosa Microcristalina PH101    | 72,000 mg  |
| Povidona K30                      | 10,000 mg  |
| Croscarmelosa Sódica              | 10,000 mg  |
| Dióxido de silicio coloidal       | 1,500 mg   |
| Estearato de magnesio             | 3,000 mg   |
| Hidroxipropilmetilcelulsoa 2910 5 | 5,9750 mg  |
| Polietilenglicol 400              | 0,8000 mg  |
| Dióxido de titanio                | 3,1250 mg  |
| Polisorbato 80                    | 0,1000 mg  |
| Óxido de Hierro amarillo          | 0,0160 mg  |

#### **Indicaciones terapéuticas**

##### Diabetes mellitus tipo 2

AMONTIL está indicado en adultos y niños a partir de 10 años de edad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio

- en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes

## Insuficiencia cardíaca

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

## Enfermedad renal crónica

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

## *PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*

### ***Propiedades farmacodinámicas***

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, Inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa de tipo 2 (SGLT2), código ATC: A10BK03

### Mecanismo de acción

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC<sub>50</sub> de 1,3 nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). 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.

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 glucosúrico depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG (tasa de filtración glomerular). 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 periodo 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.

Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de 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  $\beta$  para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA- $\beta$ ). 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.

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 (péptico natriurético cerebral) 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 renal.

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.

## ***Propiedades farmacocinéticas***

### Absorción

La farmacocinética de empagliflozina se ha caracterizado extensivamente en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral, 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. La AUC plasmática media en estado estacionario y la  $C_{max}$  fueron de 1 870 nmol.h/l y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y de 4 740 nmol.h/l y 687 nmol/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 empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

La administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición ligeramente inferior; la 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 empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que 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 [ $^{14}C$ ]-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 glucurónidos (2-, 3- y 6-O glucurónido). 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 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 plasmática. Tras la administración de una solución oral de [ $^{14}\text{C}$ ]-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 especiales

### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe  $<30$  -  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de 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. El análisis farmacocinético poblacional demostró que el aclaramiento oral aparente de empagliflozina disminuía 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 empagliflozina aumentó en aproximadamente el 23 %, 47 %, y 75 % y la C<sub>max</sub> 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 empagliflozina según un análisis farmacocinético 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/m<sup>2</sup> respectivamente, en comparación con sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Género*

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

### *Raza*

En el análisis farmacocinético poblacional, se estimó que el AUC era un 13,5 % más alta en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup> en comparación con los no asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Población pediátrica*

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

Un estudio pediátrico de fase III examinó la farmacocinética y la farmacodinámica (cambio de la HbA1c desde el momento inicial) de empagliflozina 10 mg con un posible aumento de dosis a 25 mg en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. La relación exposición-respuesta observada fue en conjunto comparable en adultos y en niños y adolescentes. La administración oral de empagliflozina dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos.

La media geométrica de las concentraciones mínimas y la media geométrica de las concentraciones observadas 1,5 horas después de la administración en estado estacionario fueron de 26,6 nmol/l y 308 nmol/l con empagliflozina 10 mg una vez al día y de 67,0 nmol/l y 525 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día.

### ***Datos preclínicos sobre seguridad***

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano.

En estudios de toxicidad a largo plazo con roedores y perros, se observaron signos de toxicidad a exposiciones iguales o superiores a 10 veces la dosis clínica de empagliflozina. La mayor parte de las toxicidades fueron compatibles con la farmacología secundaria relacionada con pérdida de glucosa por la orina y desequilibrios electrolíticos, incluida la disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de los niveles de glucosa sérica y aumentos en otros parámetros séricos que reflejan el aumento del metabolismo de las proteínas y la gluconeogénesis, cambios urinarios como la poliuria y la glucosuria y cambios microscópicos, incluida la mineralización en el riñón y en algunos tejidos blandos y vasculares. Las evidencias microscópicas de los efectos de una farmacología exagerada en el riñón que se observaron en algunas especies incluyeron dilatación tubular y mineralización tubular y pélvica a aproximadamente 4 veces la exposición del AUC clínica de empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

Empagliflozina no es genotóxica.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra hasta la dosis máxima de 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 72 veces la exposición clínica máxima del AUC a empagliflozina. En las ratas macho, a las dosis más altas se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas relacionadas con el tratamiento (hemangiomas) del ganglio linfático mesentérico, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 26 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Se observaron tumores celulares intersticiales en los testículos con una mayor incidencia en ratas a 300 mg/kg/día o más, pero no a 100 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 18 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Ambos tumores son frecuentes en ratas, pero es improbable que sean relevantes en los humanos.

Empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones hembra a dosis de hasta

1 000 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 62 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Empagliflozina indujo tumores renales en ratones macho a dosis de 1 000 mg/kg/día, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 11 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. El modo de acción de estos tumores depende de la predisposición natural del ratón macho a presentar una patología renal y una vía metabólica que no refleja la de los humanos. Los tumores renales de los ratones macho no se consideran relevantes para los humanos.

A exposiciones suficientemente superiores a la exposición en humanos después de dosis terapéuticas, empagliflozina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. La administración de empagliflozina durante el periodo de organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, empagliflozina también provocó que los huesos de las extremidades de la rata se doblasen, así como un aumento de la muerte embriofetal en el conejo.

En estudios de la toxicidad prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso de la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 4 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Dicho efecto no se observó a la exposición sistémica igual a la máxima exposición clínica a empagliflozina. La relevancia de este hallazgo para los humanos no está clara.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, cuando se administró empagliflozina desde el día 21 posnatal hasta el día 90 posnatal, se observó una dilatación pélvica y de los túbulos renales, no adversa y de mínima a leve, en ratas jóvenes solo a 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes tras un periodo de recuperación de 13 semanas sin fármaco.

## ***Posología y forma de administración***

### 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  $\geq 60$  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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

- 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 empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “Reacciones adversas”).

Si se olvida tomar una dosis, esta 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 TFG<sub>e</sub> < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con una TFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y probablemente esté ausente en pacientes con una TFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por consiguiente, si la TFG<sub>e</sub> desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se debe considerar un tratamiento hipoglucemiante adicional en caso necesario (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

### *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 “Propiedades farmacocinéticas”).

### *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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Reacciones adversas”).

### *Población pediátrica*

La dosis inicial recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina una vez al día y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día (ver las secciones 5.1 y 5.2). No se dispone de datos en niños con una TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ni en niños menores de 10 años de edad.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la empagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ni para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. 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 incluidos en la fórmula del producto.

## **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Generales

Empagliflozina no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver “Cetoacidosis” en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Cetoacidosis

Se han notificado casos de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida 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 cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. Aunque es menos probable que se produzcan casos de cetoacidosis en pacientes sin diabetes mellitus, también se han notificado casos en estos pacientes.

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 empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis.

Se han observado cetoacidosis prolongada y glucosuria prolongada con empagliflozina. Tras la interrupción del tratamiento con empagliflozina, la cetoacidosis puede durar más de lo previsto por la semivida plasmática (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). En los periodos prolongados de cetoacidosis podrían intervenir factores independientes de empagliflozina, como la deficiencia de insulina.

Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de cetoacidosis 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 cetoacidosis previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.

AMONTIL 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 con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de 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 m<sup>2</sup>.

En pacientes con una TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg (ver sección “Posología y forma de administración”).

La eficacia hipoglucemiante de empagliflozina depende de la función renal y es menor en pacientes con una TFGe  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y probablemente esté ausente en pacientes



con una TFG  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (ver las secciones “Posología y forma de administración”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

#### 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 (ver las secciones “Posología y forma de administración”, “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

- 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 (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por 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 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 “Reacciones adversas”). 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).

#### Infecciones complicadas del tracto urinario

Se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina (ver sección “Reacciones adversas”). 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 tratados con inhibidores del SGLT2, incluida empagliflozina.

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 AMONTIL 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 empagliflozina y la lesión hepática.

## Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección “Reacciones adversas”).

Se debe monitorizar a los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito y se debe investigar una enfermedad hematológica subyacente.

## 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 AMONTIL 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.

## ***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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

#### 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 “Posología y forma de administración” y “Reacciones adversas”).

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina

Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridinas 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. 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 rifampicina o por fenitoína) sobre 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 AMONTIL es adecuada.

Un estudio de interacción con gemfibrozilo, 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 OATP1B1/1B3 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 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 empagliflozina.

Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

##### Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos

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 litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

En base a los estudios *in vitro*, empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. 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.

Empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que 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.

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 empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, diuréticos y anticonceptivos orales.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que 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 “Datos preclínicos sobre seguridad”). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de AMONTIL durante el embarazo.

##### Lactancia

No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. AMONTIL no debe utilizarse durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de AMONTIL en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de empagliflozina 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 AMONTIL 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 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 empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas.

### Reacciones adversas

A continuación 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 preferentes 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### **Infecciones e infestaciones:**

Frecuentes: moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.

Poco frecuentes: infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis).

Muy raras: fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Muy frecuentes: hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina).

Frecuentes: sed.

Raras: cetoacidosis.

**Trastornos gastrointestinales:**

Frecuentes: estreñimiento.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Frecuentes: prurito (generalizado), exantema.

Poco frecuentes: urticaria, angioedema.

**Trastornos vasculares:**

Muy frecuentes: hipovolemia.

**Trastornos renales y urinarios:**

Frecuentes: aumento de la micción.

Poco frecuentes: disuria.

Muy raras: nefritis tubulointersticial.

**Exploraciones complementarias:**

Frecuentes: aumento de los lípidos en suero.

Poco frecuentes: aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular.

Muy raras: aumento del hematocrito.

***Sobredosis***

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. 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 esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original, y no almacenar a temperatura superior a 30° C.

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 6 y 10 blisters por 10 comprimidos recubiertos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

[www.lazar.com.ar](http://www.lazar.com.ar)



ANMAT Responde  
0800-333-1234

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada  
por el Ministerio de Salud. Certificado N° .....

Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855  
B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Última revisión del prospecto: .....