



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EMPAGLIFLOZINA - METFORMINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Tracto alimentario y metabolismo. Antidiabéticos. Fármacos Hipoglicemiantes excluyendo insulina. Fármacos usados en diabetes, combinación de fármacos hipoglicemiantes orales.

Código ATC: A10BD20.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Se combinan dos medicamentos hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: **empagliflozina**, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y **clorhidrato de metformina**, un miembro de la clase de las biguanidas.

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC50 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 selectiva 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 depende de la concentración de glucosa en sangre y de la 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, lo 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

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

por la orina se mantuvo al final del periodo de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día en el tratamiento con empagliflozina 25 mg. 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 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 leve diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial. La glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica observadas con empagliflozina pueden contribuir a la mejora en los resultados cardiovasculares.

Metformina es una biguanida con efectos anti hiperglucemiantes que disminuye tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no provoca hipoglucemia.

Metformina puede actuar por 3 mecanismos:

- Por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa.
- Y, retrasando la absorción intestinal de glucosa.

Metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintetasa. Aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUTs) conocidos hasta ahora.

En los humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio y largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

3.2. Farmacocinética

Farmacocinética de la asociación a dosis fijas de empagliflozina/metformina en comparación con tabletas individuales de cada fármaco administradas en sujetos sanos. publicado IJCPT 2016.

Un metaanálisis que incluyó 3 estudios abiertos y aleatorizados, evaluó la asociación ADF (EMPA 12,5 mg + MET 1.000 mg) frente a comprimidos individuales tanto en condiciones de ayuno como luego de una comida abundante en grasas en estudios cruzados. Los

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

sujetos elegibles eran hombres o mujeres de 18 a 50 años de edad (inclusive), con un índice de masa corporal (IMC) de 18,5 a 29,9 kg/m² (inclusive) y que, en general, gozaban de buena salud (evaluada mediante historia clínica, exploración física, constantes vitales, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y laboratorio clínico). Los principales criterios de exclusión fueron: cualquier hallazgo clínicamente relevante anormal en el examen médico o las pruebas de laboratorio. Los criterios primarios de valoración fueron el área bajo la curva (ABC) desde el tiempo cero al infinito (ABC_{0-∞}) y la concentración máxima (C_{máx}) para EMPA y MET. La seguridad y tolerabilidad se evaluaron por la presencia y gravedad de los eventos adversos (EA), la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma ECG, laboratorio clínico y exploración física.

Resultados

Los cocientes geométricos medios ajustados (CGA) del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC_{0-∞}) de empagliflozina para las ADF frente a los comprimidos individuales oscilaron entre 97,92 y 106,00%, y los intervalos de confianza (IC) del 90% entre 93,53 y 109,39%. Los CGA ajustados de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de empagliflozina para las CDF frente a los comprimidos individuales oscilaron entre 100,97 y 106,52%, y los IC del 90% entre 95,86 y 118,35%. Los CGA ajustados de AUC_{0-∞} de metformina para las ADF frente a los comprimidos individuales oscilaron entre 96,25 y 101,61%, y los IC del 90% entre 88,54 y 106,62%. Los CGA ajustados de C_{máx} de metformina para las ADF frente a los comprimidos individuales oscilaron entre 93,83 y 102,95%, y los IC del 90% entre 88,01 y 109,08%.

También se estableció la bioequivalencia en ayunas de empagliflozina 12,5 mg/metformina 1000 mg en ADF frente a los comprimidos individuales tomados conjuntamente. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

Conclusiones

En este estudio los comprimidos ADF de empagliflozina 12,5 mg/metformina 1000 mg demostraron ser bioequivalentes a los comprimidos individuales tomados juntos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Empagliflozina – metformina

Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas durante un máximo de 13 semanas con la combinación de empagliflozina y metformina y no se observaron órganos diana adicionales cuando se comparó con empagliflozina o metformina en monoterapia. Algunas respuestas aumentaron con el tratamiento combinado, como efectos en la fisiología renal, el equilibrio electrolítico y el estado ácido base.

No obstante, solo la hipocloremia se consideró adversa a exposiciones de aproximadamente 9 y 3 veces la exposición clínica del AUC a la dosis máxima recomendada de empagliflozina y metformina, respectivamente.

Un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas embarazadas no indicó efecto teratogénico atribuido a la administración conjunta de empagliflozina y metformina a exposiciones de aproximadamente 14 veces la exposición clínica del AUC de empagliflozina asociada a la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

dosis más alta, y 4 veces la exposición clínica del AUC de metformina asociada a la dosis de 2000 mg.

Empagliflozina

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.

Carcinogénesis

En un estudio 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. Empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones hembra a dosis de hasta 1000 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 1000 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.

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.

En estudios de toxicidad prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso de la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 4



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Dicho efecto no se observó a la exposición sistémica igual a la máxima exposición clínica a empagliflozina.

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.

Metformina

Los datos de los estudios preclínicos para metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos, en estudios de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción.

4. INDICACIONES

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.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Un (1) comprimido una o dos veces al día (empagliflozina 12,5 mg - 25 mg y metformina 850 mg - 2000 mg al día).

Niños y adolescentes

No administrar a niños ni adolescentes.

5.2. Dosis máxima

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

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

usar una dosis de 10 mg de empagliflozina al día en pacientes con una TFGe (tasa de filtración glomerular) inferior a 60 mL/min/1,73 m² (ver Tabla 1).

Debido a que la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, en caso de que se requiera un control glucémico adicional se debe considerar la posibilidad de añadir otros antihiperoglucemiantes.

Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFGe o del CrCl, ver la Tabla 1.

Se debe evaluar la TFGe 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 empagliflozina-metformina, se deben utilizar los mono-componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal

TFGe (mL/min/1,73 m²) o Cr Cl (mL/min)	Metformina	Empagliflozina
≥ 60	La dosis máxima diaria es de 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. En pacientes que toleren 10 mg y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg.
De 45 a < 60	La dosis máxima diaria es de 2 000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina.
De 30 a < 45	La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda la administración de empagliflozina.

Insuficiencia hepática

Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia glucémica de empagliflozina. Como metformina se excreta por los riñones y los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidades de presentar una disminución de la función renal, esta combinación 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 metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada. En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de empagliflozina-metformina en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 0 y 18 años. No se dispone de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Ingiera el comprimido entero con agua.

Tome los comprimidos con alimentos para reducir la probabilidad de sufrir molestias en el estómago.

Tome el comprimido dos veces al día por vía oral.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales; infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis).

Raras: Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fourier).



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Frecuentes: Sed.

Poco frecuentes: Cetoacidosis diabética.

Trastornos vasculares

Muy Frecuentes: Hipovolemia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito (generalizado), exantema.

Poco frecuentes: Urticaria, angioedema.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumento de la micción.

Poco frecuentes: Disuria.

Muy raras: Nefritis túbulo intersticial.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de los lípidos en suero.

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular, Aumento del hematocrito. Análisis de orina: Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando empagliflozina presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

Resumen del perfil de seguridad

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios correspondientes y fue similar en el caso de 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 como componentes individuales, como asociado al tratamiento de referencia. Se observó un aumento de la frecuencia cuando 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 empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

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 con la combinación con 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.

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 pacientes 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 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 $\geq$ 75 años de

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

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 TFG_e (media: 3 mL/min/1,73 m²). Posteriormente, la TFG_e se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFG_e 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.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

Empagliflozina

Puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa, así como también el riesgo de deshidratación e hipotensión.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, aumentan el riesgo de hipoglucemia cuando estos se usan en combinación con empagliflozina.

Inductores de las enzimas UGT (p. ej. rifampicina o fenitoína) disminuyen su eficacia.

Su farmacocinética no es influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemida, Hidroclorotiazida y digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

Puede aumentar la excreción renal de litio y reducir sus niveles sanguíneos.

Metformina

Puede reducir los niveles de vitamina B12.

Los inhibidores del OCT1 (como verapamilo) puede reducir su eficacia.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Inductores del OCT1 (como rifampicina) puede aumentar su absorción gastrointestinal y su eficacia.

Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib e isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de la metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de la misma.

Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como crizotinib y olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

8. ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo ni cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente graves en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, de ocurrir debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con la asociación.

Interrumpir el tratamiento con la asociación en pacientes hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves.

Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina considerar antecedentes predisponentes como: Cetoacidosis por baja reserva de células beta funcionales, trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos, deshidratación grave, existencia de mayor necesidad de insulina debido a una enfermedad aguda, cirugía o abuso de alcohol.

Suspéndase la metformina antes de la administración intravascular de medios de contraste yodados, y reanudarla pasadas al menos 48 horas.

Debido a su mecanismo de acción de la empagliflozina, la disminución de la función renal puede producir una reducción de la eficacia glucémica.

Suspender la metformina en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural y reanudarla pasadas 48 horas de la cirugía o de la nutrición oral, comprobando previamente la estabilidad de la función renal.

Se han notificado casos post-comercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

con inhibidores SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

La infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Advertir a los pacientes que deben acudir al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor local, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general.

Al sospechar gangrena de Fournier, interrumpir este medicamento e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Se ha observado un incremento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Durante el periodo post-comercialización 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, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento.

Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos.

Este producto contiene en su formulación lactosa por lo que no debe indicarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o la galactosa.

Se recomienda evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina/metformina 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.

Monitorizar la función cardíaca y renal en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Controlar las cetonas en sangre en estos pacientes.

En base al modo de acción de los inhibidores SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial, por tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los cuales 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.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

El efecto de empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a 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.

Cuidado rutinario preventivo del pie diabético.

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando esta combinación dan resultado positivo de glucosa en orina.

Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) para detectar los niveles de glicemia postprandial. No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG.

En pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren transportadores de cationes orgánicos (siglas en inglés) OCT, en forma conjunta con la metformina, podría aumentarse la concentración plasmática de misma. Se recomienda ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar su eficacia. Se deben vigilar los niveles séricos de vitamina B12.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o probables

La metformina no se recomienda en pacientes que padezcan una enfermedad mitocondrial conocida, como el síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares) o la diabetes y sordera de herencia materna (MIDD), debido al riesgo de agudización de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que podrían empeorar la enfermedad.

En caso de presentar signos y síntomas que sugieran un síndrome de MELAS o una MIDD, el tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met) debe suspenderse de inmediato y se debe realizar una evaluación diagnóstica sin demora.

8.2. Embarazo

No hay datos sobre el uso de este medicamento o de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal.

Cuando la paciente planea quedar embarazada, y durante el embarazo, no debe administrarse este producto como tratamiento de diabetes, 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.

8.3. Lactancia

Metformina se excreta en la leche materna. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina en la leche materna. Los datos disponibles en animales han mostrado que empagliflozina y metformina se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de no existir una alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto del producto (combinación) en la fertilidad humana.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan maquinarias, sobre todo cuando se use empagliflozina-metformina en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).

Pre-coma diabético.

Insuficiencia renal grave (TF Ge < 30 mL/min/1,73 m²).

Cuadros agudos con alteración de la función renal, como, por ejemplo: deshidratación, infección grave o shock.

Enfermedades que producen hipoxia tisular (ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock).

Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo.

Pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

En pacientes con diabetes tipo 1.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Empagliflozina

Dosis inferiores a 800 mg no presentaron toxicidad en humanos; no hay experiencia con dosis superiores.

Metformina

No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 gramos, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, el método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de no existir una alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

No se administre en menores de 18 años.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

Durante el uso de este producto evitar conducir vehículo automotor y utilizar maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2026.