Empax

Empagliflozina

Vía oral
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina | Venta bajo receta

FÓRMULAS
Empax comprimidos recubiertos 10 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Empagliflozina 10,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 62,88 mg; Celulosa microcristalina 22,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 2,40 mg; Croscarmelosa sódica 0,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,40 mg; Estearato de magnesio 1,52 mg; Alcohol polivinílico 1,58 mg; Dióxido de titanio 0,99 mg; Talco 0,59 mg; Polietilenglicol 3000 0,80 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,04 mg.

Empax comprimidos recubiertos 25 mg: Cada comprimido recubierto contiene: Empagliflozina 25,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 157,20 mg; Celulosa microcristalina 55,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 6,00 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Estearato de magnesio 3,80 mg; Alcohol polivinílico 3,95 mg; Dióxido de titanio 2,48 mg; Talco 1,48 mg; Polietilenglicol 3000 1,99 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,10 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Hipoglucemiante oral, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2)
Código ATC: A10BK03

INDICACIONES
Empax, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) está indicado para:
Diabetes mellitus tipo 2
- **Empax** está indicado en adultos y niños mayores de 10 años de edad, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, no suficientemente controlada con la dieta y el ejercicio.
- Como monoterapia, cuando el tratamiento con metformina no se considera apropiado debido a intolerancia.
- Asociado a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Insuficiencia cardíaca
- **Empax** está indicado en adultos, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.

Enfermedad renal crónica
- **Empax** está indicado en adultos, para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente 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, al reducir la reabsorción renal de glucosa, mejora el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2. La glucosa eliminada por el riñón (glucosuria), 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.
La eliminación de glucosa por la orina en pacientes diabéticos tipo 2, aumenta después de la primera dosis de Empagliflozina, y se mantiene durante un intervalo de dosificación de 24 horas. El aumento de la eliminación de glucosa por orina se mantiene hasta un período de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de 78 g/día, aproximadamente. Este aumento de la eliminación urinaria de glucosa, derivó en una reducción inmediata de los niveles séricos de glucosa, en pacientes con diabetes tipo 2.
Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como postprandiales. El mecanismo de acción de Empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, lo que 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 de evaluación de la homeostasis-β (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.
Empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio e incrementa el transporte de sodio hacia el túbulo distal. Esto puede tener un efecto sobre varias funciones fisiológicas, entre otras, el incremento de la retroalimentación túbulo-glomerular y la reducción de la presión intraglomerular, el descenso de la precarga y la postcarga cardíaca, la regulación por disminución de la actividad simpática y la reducción de la tensión parietal ventricular izquierda, según se evidencia por los valores de NT-proBNP y los efectos beneficiosos en la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica, así como sobre la preservación de la estructura y la función renal. Además, otros efectos tales como un aumento de los hematocritos, un descenso en el peso corporal y la tensión arterial, pueden contribuir a los efectos beneficiosos cardíacos y renales.
Farmacocinética
La farmacocinética de Empagliflozina ha sido ampliamente caracterizada tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
Absorción
Luego de la administración oral de Empagliflozina, la absorción es rápida y la concentración plasmática máxima se alcanza en una Tmax promedio de 1,5 horas. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma bifásica, con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El ABC plasmática media en estado estacionario y la Cmax, fueron de 1.870 nmol.h y 259 nmol/l con Empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmol.h 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; el ABC disminuyó en aproximadamente el 16% y la Cmax 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 Empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.
Distribución
El volumen de distribución, en estado de equilibrio, es de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral Empagliflozina radiomarcada a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de 37% aproximadamente. La unión a proteínas de Empagliflozina es del 86%.
Metabolización
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 glucuronización por las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.
Eliminación
La vida media de eliminación de Empagliflozina es de 12,4 horas y la depuración oral aparente, fue de 10,6 l/hora sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional. Las variabilidades intersujeto y residuales de la depuración oral de la Empagliflozina, fueron del 39,1% y del 35,8%, respectivamente. Con una pauta posológica de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas de Empagliflozina en estado estacionario, se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la vida media, en estado estacionario, se observó una acumulación de hasta el 22 % con respecto al ABC plasmática. Tras la administración de una solución oral de Empagliflozina radiomarcada a voluntarios sanos, el fármaco se eliminó por las heces (41%) y por orina (54%). La mayor parte del fármaco se recuperó, tanto en las heces como en la orina, en su estado original, sin cambios.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG 60 - <90 ml/min/1,73 m^2), moderada (30 - <60 ml/min/1,73 m^2) o grave (TFG <30 - <90 ml/min/1,73 m^2) y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal, el ABC 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/enfermedad termina renal, 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 clearance oral aparente de Empagliflozina, disminuía con un descenso en la TFG, 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 ABC de Empagliflozina, aumentó en aproximadamente el 23%, 47%, y 75%, y la Cmax aumentó en el 4%, 23% y 48% respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.
Índice de masa corporal (IMC)
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 determinó que el ABC era de un 5,82%; 10,4% y 17,3% menor en los sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m2, respectivamente, en comparación con lo observado en los sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m^2.
Género
El género no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Empagliflozina, según un análisis farmacocinético poblacional.
Raza
Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, se estimó que el ABC fue un 13,5% más alto en los pacientes asiáticos con un IMC de 25 kg/m^2 en comparación con los pacientes de raza no asiática con un IMC de 25 kg/m^2.
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 realizado en población pediátrica de fase I, evaluó la cinética y la dinamia de Empagliflozina (5, 10 y 25 mg), en niños y adolescentes de entre 10 y 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas, concordaban con las obtenidas en la población adulta.
Un estudio en población pediátrica de fase III, evaluó la farmacocinética y la farmacodinamia (cambio de la HbA1C desde el inicio del tratamiento), de Empagliflozina 10 mg, con un posible incremento de la dosis a 25 mg en niños y adolescentes de entre 10 y 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. La relación dosis/respuesta observada fue comparable en adultos, niños y adolescentes. La administración oral de Empagliflozina dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Diabetes mellitus tipo 2:
Adultos
- La dosis inicial recomendada es de un comprimido de 10 mg de Empagliflozina, una vez al día, tanto en monoterapia, como en combinación con otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Aquellos pacientes que toleran un régimen de 10 mg por día de Empagliflozina, que tengan una TFG ≥60 ml/min/1,73 m^2 y requieran un control adicional de la glucemia, la dosis puede incrementarse a 25 mg por día.

Niños y adolescentes mayores de 10 años
- La dosis inicial recomendada es de un comprimido de 10 mg de Empagliflozina, una vez al día.
- Aquellos pacientes que toleran un régimen de 10 mg por día de Empagliflozina y requieran un control adicional de la glucemia, la dosis puede incrementarse a 25 mg por día.

Dosis máxima de Empagliflozina: No exceder los 25 mg por día.
Insuficiencia cardíaca
Adultos
- La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg de Empagliflozina, una vez al día.

Enfermedad renal crónica
Adultos
- La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg de Empagliflozina, una vez al día.

Todas las indicaciones
Cuando se administre Empagliflozina en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis inferior de estas dos últimas (sulfonilurea o insulina), para reducir el riesgo de hipoglucemias.

Forma de administración
Empax puede tomarse con o sin los alimentos y los comprimidos deben tragarse enteros con agua.
Omisión de dosis: Si el paciente olvida tomar una dosis, esta se debe tomar en cuanto se acuerde el paciente; 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 <20 ml/min/1,73 m^2.
En pacientes con una TFG <60 ml/min/1,73 m^2, la dosis diaria de Empagliflozina es de 10 mg.
En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de Empagliflozina, es menor en pacientes con una TFG <45 ml/min/1,73 m^2 y probablemente esté ausente en pacientes con una TFG <30 ml/min/1,73 m^2. Por consiguiente, si la TFG disminuye por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2, se deberá 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 requieren ajustes de las dosis en esta población. En pacientes de 75 años o mayores, se debe tener en cuenta el aumento del riesgo de hipovolemia.
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Empagliflozina en niños con una TFG <60 ml/min/1,73 m^2, ni en niños menores de 10 años de edad. No se dispone de datos.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de 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.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida a Empagliflozina o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
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 Empagliflozina. En algunos de estos casos, el cuadro clínico fue atípico, presentando ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre (por debajo de los 250 mg/dl). Se desconoce si dosis mayores de Empagliflozina pueden producir cetoacidosis.
La cetoacidosis puede manifestarse con: Náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. El paciente debe ser evaluado de forma inmediata para detectar cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucemia. En los casos en que se sospeche o se diagnostique la presencia de cetoacidosis, el tratamiento con Empagliflozina debe ser suspendido de forma inmediata.
En caso de pacientes que estén hospitalizados por una cirugía mayor o enfermedad aguda grave, se deberá interrumpir el tratamiento con Empagliflozina. Se recomienda controlar los niveles de cuerpos cetónicos en sangre, en estos pacientes. 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

AS1441

puedan predisponer a cetoacidosis:

- 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, 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.
- 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.
No se debe utilizar Empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1. Datos de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1, tratados con inhibidores del SGLT2, mostraron un incremento de la incidencia de cetoacidosis con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 y 25 mg de Empagliflozina como tratamiento complementario de insulina en comparación con el placebo.
Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier), en pacientes de ambos sexos, con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2 (incluida Empagliflozina). Se trata de una infección necrotizante, rara 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. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir el tratamiento con Empagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y tratamiento quirúrgico).
Insuficiencia renal
Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con Empagliflozina en pacientes con una TFG <20 ml/min/1,73 m^2.
En pacientes con una TFG <60 ml/min/1,73 m^2, la dosis diaria de Empagliflozina es de 10 mg.
La eficacia hipoglucemiante de Empagliflozina depende de la función renal, y es menor en pacientes con una TFG <45 ml/min/1,73 m^2 y probablemente esté ausente en pacientes con una TFG <30 ml/min/1,73 m^2.
Monitoreo 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.

Enfermedad renal crónica
Pacientes con albuminuria, pueden tener un beneficio mayor con el tratamiento con Empagliflozina.
Lesión hepática
En ensayos clínicos, se han notificado casos de lesión hepática con el uso de Empagliflozina. 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.
Pacientes de edad avanzada
Debido al efecto glucosúrico de Empagliflozina, se asocia con una diuresis osmótica, lo que podría afectar el estado de hidratación del paciente. Los pacientes mayores de 75 años, pueden presentar un incremento del riesgo de hipovolemia. Una mayor cantidad de estos pacientes tratados con Empagliflozina, presentaron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia, en relación a lo observado con placebo. Se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso en que se administre en forma concomitante con medicamentos que puedan producir hipovolemia (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA).
Riesgo de hipovolemia
En base al mecanismo 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 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 otras patologías que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, 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 tratados con Empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal con Empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.
Infecciones urinarias complicadas
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 con Empagliflozina.
Glucosuria en orina
Debido al mecanismo de acción de Empagliflozina, los pacientes tratados con Empagliflozina, presentarán un valor positivo para la glucosa en orina.
Amputación de miembros inferiores
En estudios clínicos a largo plazo, se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies), 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.
Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo
Dado que no se ha estudiado específicamente a pacientes con enfermedad infiltrativa o con miocardiopatía de Takotsubo, no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.
Contenido de lactosa de los comprimidos
Los comprimidos de Empax contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Farmacovigilancia: Empax se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuesta por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Interacciones medicamentosas
Interacciones farmacodinámicas
Diuréticos
Empagliflozina puede incrementar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa, pudiendo aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.
Insulina y secretagogos de la insulina
La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden incrementar 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 forma concomitante con Empagliflozina.
Interacciones farmacocinéticas
Efecto de otros medicamentos sobre Empagliflozina
Los datos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la Empagliflozina en humanos, es la glucuronización por las uridina 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).
Probenecid
La administración conjunta de Empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26% en la Cmax de Empagliflozina y a un aumento del 53% en el ABC. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.
No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT sobre Empagliflozina (por ejemplo, por rifampicina o por fenitoína). No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de disminución de la eficacia. Si se debe coadministrar un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda monitorear el valor de la glucemia para determinar que la respuesta a Empagliflozina sea adecuada.
Gemfibrozil
Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor in vitro de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la Cmax de Empagliflozina aumentaba en un 15% y el ABC aumentaba en un 59%, después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.
Rifampicina
La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3, mediante la administración conjunta de rifampicina, dio lugar a un aumento del 75% en la Cmax y un aumento del 35% en el ABC de Empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.
Verapamilo
La exposición a Empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la Empagliflozina.
Metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida
Estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de Empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de estos medicamentos.

Efecto de Empagliflozina sobre otros medicamentos
Litio
Empagliflozina puede incrementar la excreción renal de litio y reducir así los niveles plasmáticos de este. Se debe monitorizar la concentración sanguínea de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de Empagliflozina. Se debe derivar al paciente al médico prescriptor del litio para que realice un monitoreo de las concentraciones séricas de litio.
En base a 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, administradas de forma conjunta.
Empagliflozina, no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a estudios in vitro, se considera improbable que Empagliflozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P.
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.
Digoxina
La coadministración con digoxina, un sustrato de la gp-P, dio lugar a un incremento del 6% en el ABC y un aumento del 14% en la Cmax de digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.
Metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, diuréticos y anticonceptivos orales
Estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos sugieren que Empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de estos medicamentos.

Embarazo
No hay datos sobre el uso de Empagliflozina en mujeres embarazadas.
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.
Como medida de precaución, se debe evitar el uso de **Empax** durante el embarazo.

Lactancia
No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de Empagliflozina en leche materna.
Datos toxicológicos en animales, han mostrado que Empagliflozina se excreta en la leche.
No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes.
Empax no debe utilizarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Empagliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es muy baja. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando **Empax** se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas durante la exposición a Empagliflozina, y se las clasifica por órganos y sistemas.
Las reacciones adversas se definen, por su frecuencia en: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida.
Infecciones: Frecuentes: Candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis, otras infecciones genitales, infecciones urinarias (pielonefritis, infección urinaria). **Raras:** Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Hipoglucemia (cuando se asocia a insulina o a una sulfonilurea). **Frecuentes:** Sed. **Poco frecuentes:** Cetoacidosis.
Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Prurito (generalizado). Exantema. **Poco frecuentes:** Angioedema, urticaria.
Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipovolemia.
Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: Incremento de la micción. **Poco frecuentes:** Disuria.
Alteraciones de laboratorio: Frecuentes: Incremento de los lípidos en suero*. **Poco frecuentes:** Disminución de la tasa de filtración glomerular. Aumento de la creatinina en sangre. Incremento del hematocrito**
**Incremento de los lípidos en suero*
Los incrementos medios porcentuales, con respecto al valor inicial para Empagliflozina 10 y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente fueron: Colesterol total, 4,9% y 5,7% en comparación con 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%.
***Incremento 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 un estudio clínico, se observó que el hematocrito retornó hacia valores iniciales, luego de 30 días tras la interrupción del tratamiento con Empagliflozina.

SOBREDOSIFICACIÓN
Síntomas
En estudios clínicos donde se administraron 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 mellitus tipo 2, no mostraron toxicidad.
Empagliflozina incrementó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. Este incremento 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 de Empagliflozina 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:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES
Empax 10 mg comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Empax 25 mg comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance de los niños.
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Álvaro Barros 1113, B1838CMC Luis Guillón, Pcia. de Buenos Aires

Dirección Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado Nº 60.117

Siegfried S.A. Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.

Información a profesionales y usuarios: 0810-333-5431
www.siegfried.com.ar

Fecha de última revisión: Abril 2024

3022201870 **AS1441** 0524 75/L239