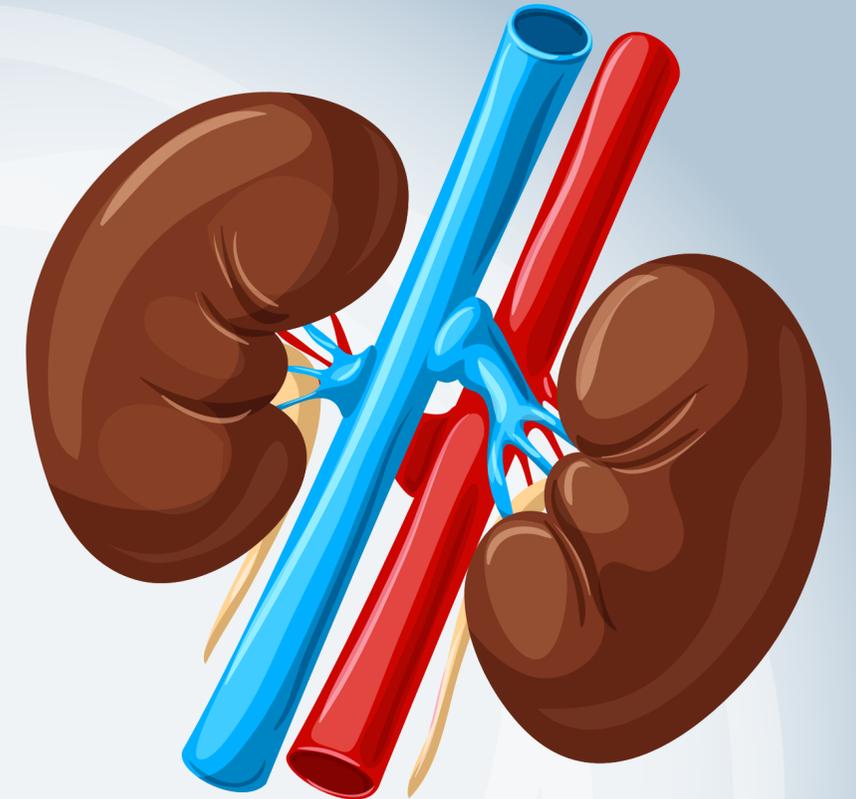
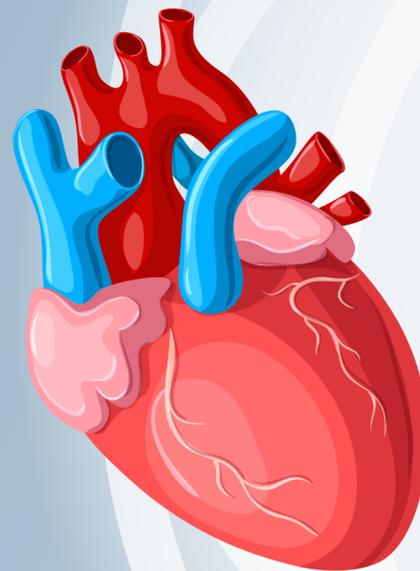


# JARDIANCE® según la función renal basal de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida:\* aprendizajes del ensayo clínico EMPEROR-Reduced®. 1-4



\* Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI  $\leq$ 40%).<sup>2</sup>

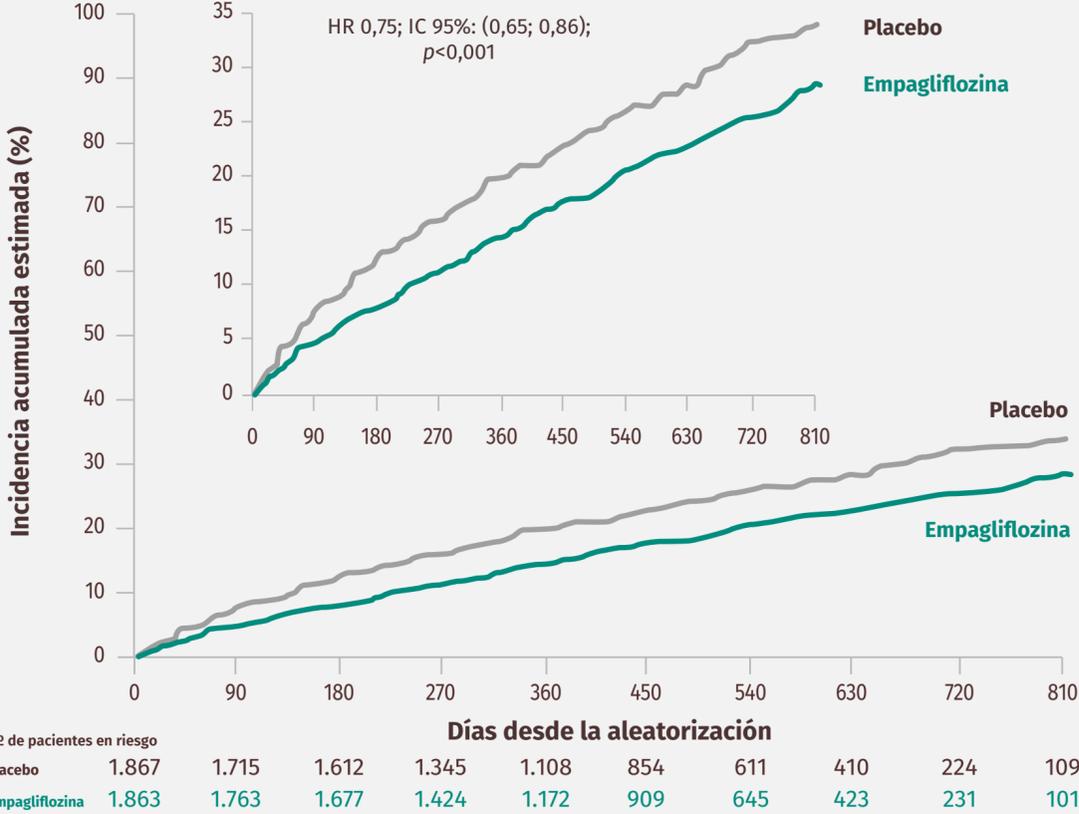
1. Ficha técnica de Jardiance®. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html).
2. Packer M, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413.
3. Butler J, *et al.* Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1991-1993.
4. Zannad F, *et al.* Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310.

# Criterio de valoración principal en el ensayo clínico EMPEROR-Reduced® en pacientes con ICFe.\*<sup>1,2</sup>

JARDIANCE®, añadido al tratamiento de referencia, redujo el riesgo relativo de hospitalización por IC o muerte CV.<sup>1,2</sup>

**25%  
RRR  
EN HOSPITALIZACIÓN  
POR IC O MUERTE CV**

**5,2% RAR<sup>3</sup>  
NNT = 19<sup>2</sup>  
HR: 0,75 (IC 95%: 0,65-0,86)  
p<0,001**



\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup> <sup>1</sup>Tratamiento de referencia: todos los pacientes recibieron tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca, incluidos diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y neprilisina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y, cuando estaba indicado, dispositivos cardíacos.<sup>2</sup>

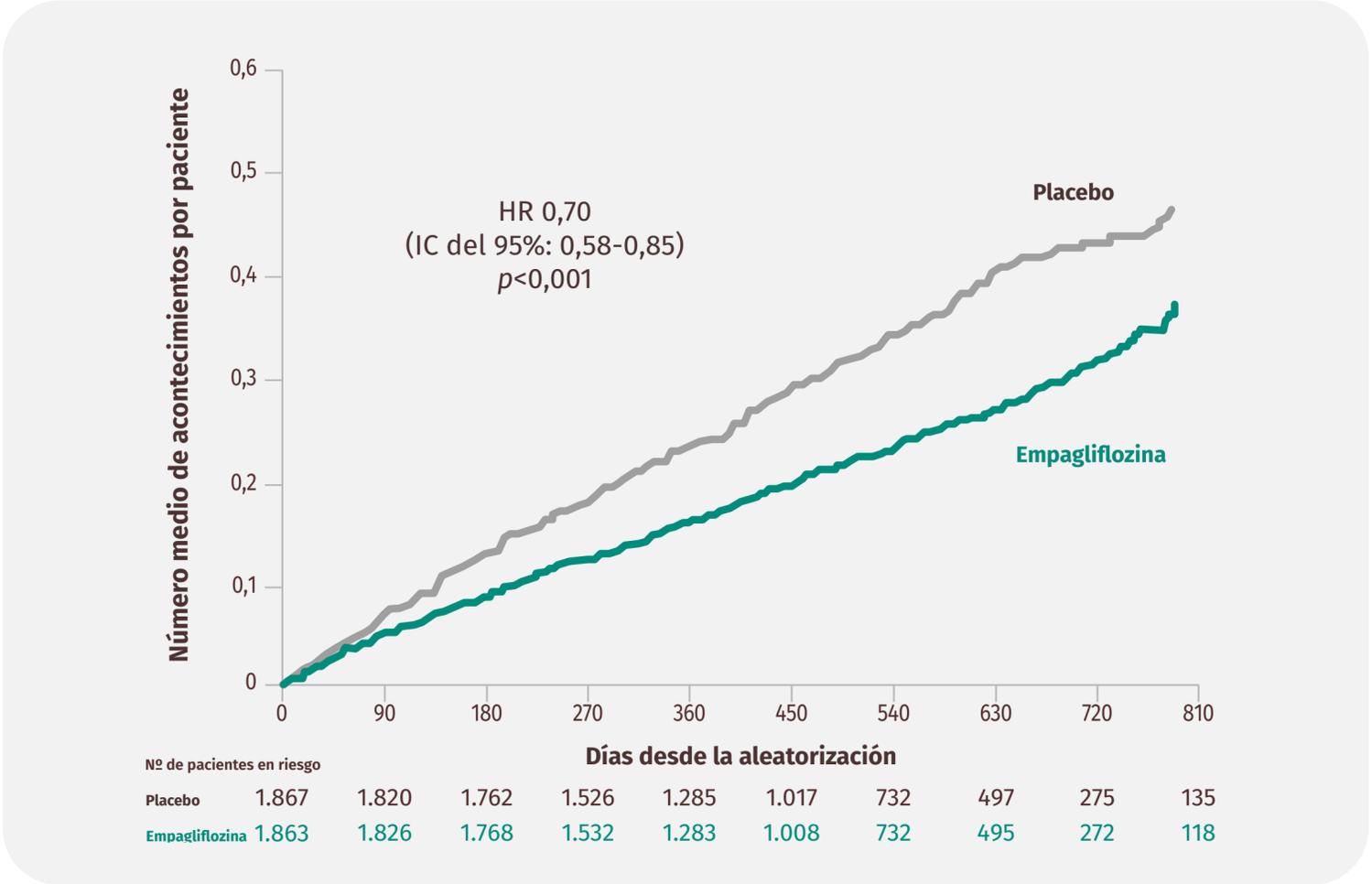
1. Ficha técnica de Jardiance®. [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT_114930014.html). 2. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413.

# Criterios de valoración secundarios en el ensayo clínico EMPEROR-Reduced<sup>®</sup> en pacientes con ICFe.\*<sup>1,2</sup>

JARDIANCE<sup>®</sup>, añadido al tratamiento de referencia, redujo el riesgo relativo de hospitalización por IC (primera y recurrentes).<sup>†,‡,1,2</sup>

**30%  
RRR  
HASTA PRIMERA  
HOSPITALIZACIÓN POR  
IC Y RECURRENTES<sup>†</sup>**

**HR: 0,70 (IC 95%: 0,58-0,85)  
p<0,001**



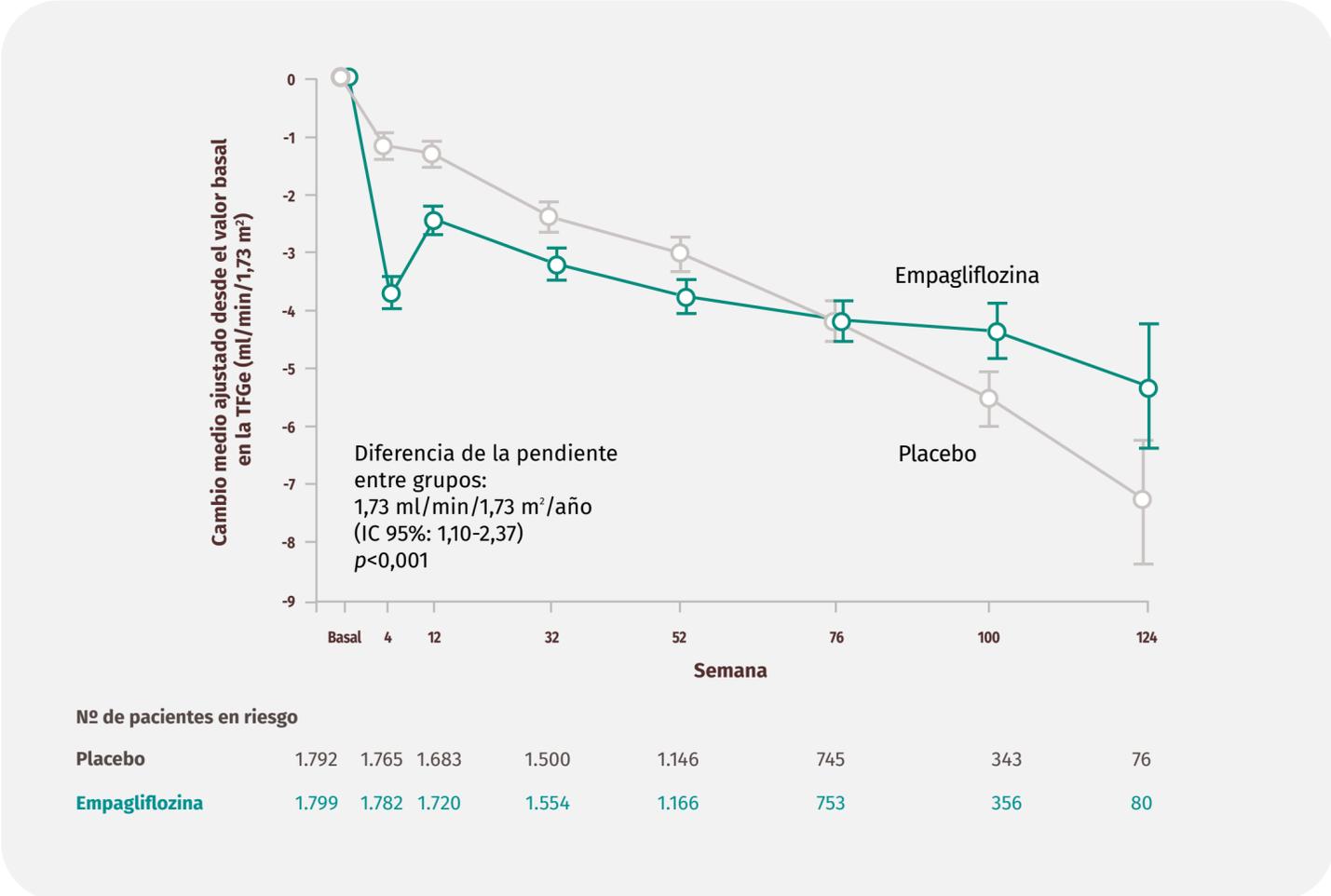
\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup> †Tratamiento de referencia: todos los pacientes recibieron tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca, incluidos diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y neprilisina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y, cuando estaba indicado, dispositivos cardíacos.<sup>2</sup> ‡La aparición de todas las hospitalizaciones por IC, incluyendo el primer evento y los eventos recurrentes, fue un objetivo secundario preespecificado del ensayo clínico EMPEROR-Reduced<sup>®</sup>.

1. Ficha técnica de Jardiance<sup>®</sup>. [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT_114930014.html). 2. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413.



JAR1686.032023

# Criterios de valoración secundarios en el ensayo clínico EMPEROR-Reduced® en pacientes con ICFe.\*<sup>1,2</sup>



\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup> †Tratamiento de referencia: todos los pacientes recibieron tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca, incluidos diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y neprilisina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y, cuando estaba indicado, dispositivos cardíacos.<sup>2</sup> ‡La pendiente del cambio de la TFGe con respecto al valor inicial fue un objetivo secundario preespecificado del ensayo clínico EMPEROR-Reduced®.<sup>2</sup>

1. Ficha técnica de Jardiance®. [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT_114930014.html). 2. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413.

# JARDIANCE® ha demostrado en su desarrollo clínico un buen perfil de tolerabilidad y seguridad en pacientes con ICFer.\*<sup>1,2</sup>

No se detectó ningún aumento significativo en la tasa de hipovolemias, hipotensión sintomática, hiperpotasemias o infecciones del tracto urinario.<sup>2</sup>

## Selección de eventos adversos de interés en el ensayo clínico EMPEROR-Reduced®.<sup>1,2</sup>

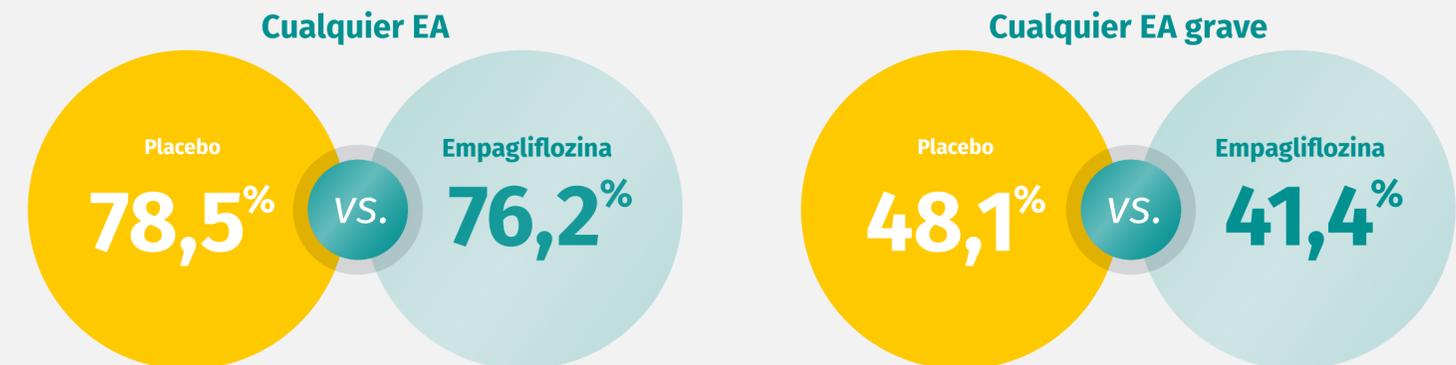
	Empagliflozina (n=1.863)	Placebo (n=1.863)
	N (%)	N (%)
Pacientes con cualquier evento adverso	1.420 (76,2)	1.463 (78,5)
Pacientes con cualquier evento adverso grave	772 (41,4)	896 (48,1)
<b>Selección eventos adversos de interés</b>		
Hipotensión	176 (9,4)	163 (8,7)
Hipotensión sintomática	106 (5,7)	103 (5,5)
Hipovolemia	197 (10,6)	184 (9,9)
Cetoacidosis	0 (0,0)	0 (0,0)
Hipoglucemia <sup>a</sup>	27 (1,4)	28 (1,5)
En pacientes con DM2	20 (2,2)	22 (2,4)
En pacientes sin DM2	7 (0,7)	6 (0,6)
Infecciones del tracto urinario	91 (4,9)	83 (4,5)
Infecciones complicadas del tracto urinario	19 (1,0)	15 (0,8)
Infecciones genitales	31 (1,7)	12 (0,6)
Infecciones genitales complicadas	6 (0,3)	5 (0,3)
Fracturas óseas	45 (2,4)	42 (2,3)
Eventos que provocan la amputación de las extremidades inferiores	13 (0,7)	10 (0,5)

Se muestran los eventos adversos hasta 7 días después de la interrupción de la medicación de estudio, pero se hizo seguimiento a los pacientes para la aparición de amputaciones de miembros inferiores.

<sup>a</sup> Los EA hipoglucémicos con un valor de glucosa plasmática de  $\leq 70$  mg/dL o que requirieron asistencia.

En el ensayo clínico EMPEROR-Reduced®, se observó una frecuencia de hipoglucemias similar cuando JARDIANCE® se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 4,2 %; placebo: 4,6 %).<sup>1</sup>

Se observaron tasas similares de eventos adversos (EAs) y EA graves en los brazos de tratamiento con JARDIANCE® y placebo<sup>2</sup>



En el ensayo clínico EMPEROR-Reduced®, se observó una frecuencia de infecciones genitales superior en pacientes tratados con JARDIANCE® respecto a placebo (empagliflozina 10 mg: 1,7%; placebo: 0,6%). No se observaron diferencias en cuanto a infecciones genitales complicadas (empagliflozina 10 mg: 0,3%; placebo: 0,3%).

\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI  $\leq 40\%$ ).<sup>2</sup>

1. Ficha técnica de Jardiance®. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html). 2. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413.

# Características basales de los pacientes de EMPEROR-Reduced®: función renal.<sup>1,2</sup>

Función renal basal de los pacientes del ensayo clínico EMPEROR-Reduced®.<sup>2</sup>



De los 3.730 pacientes incluidos en el ensayo clínico EMPEROR-Reduced®, 1.978 (53%) presentaban ERC prevalente<sup>†</sup> al inicio del estudio. En comparación con los pacientes sin ERC, los pacientes con ERC eran mayores (70 años frente a 63 años), tenían una mayor duración de la insuficiencia cardíaca (tiempo medio desde el diagnóstico, 6,8 frente a 5,5 años), tenían más probabilidades de padecer diabetes (54% frente a 45%), y tenían menos probabilidades de recibir tratamiento con iECA o ARA II (67% frente a 73%). Como reflejo de la definición de subgrupo de ERC prevalente<sup>†</sup>, la TFGe fue mucho más baja para los pacientes con ERC (media, 47 frente a 79 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>), y el CAC fue mucho mayor (mediana, 36 frente a 15 mg/g).<sup>2</sup>

Las características basales en los grupos de placebo y empagliflozina estaban equilibradas en los pacientes con y sin ERC.<sup>2</sup>

<sup>†</sup> ERC prevalente: Tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o relación albúmina/creatinina >300 mg/g.<sup>4</sup>

<sup>‡</sup> Sin ERC: Tasa de filtración glomerular estimada ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o relación albúmina/creatinina ≤300 mg/g.<sup>4</sup>

\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>1</sup>

1. Packer M, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413. 2. Zannad F, *et al.* Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310.

# Características basales de los pacientes de EMPEROR-Reduced®: función renal.<sup>1,2</sup>

Características basales de los pacientes según la presencia o ausencia de ERC al inicio del estudio.<sup>2</sup>

	Sin ERC		ERC	
	Empagliflozina (n=879)	Placebo (n=867)	Empagliflozina (n=981)	Placebo (n=997)
Edad, años	63,7 ± 11,2	62,3 ± 11,3	70,4±9,5	70,1±9,8
Sexo femenino	204 (23,2)	183 (21,1)	232 (23,6)	273 (27,4)
<b>Raza</b>				
Blanca	580 (66,0)	580 (66,9)	742 (75,6)	721 (72,3)
Negra	73 (8,3)	69 (8,0)	50 (5,1)	65 (6,5)
Asiática	185 (21,0)	181 (20,9)	152 (15,5)	154 (15,4)
Otras	27 (3,1)	29 (3,3)	24 (2,4)	34 (3,4)
Sin información	14 (1,6)	8 (0,9)	13 (1,3)	23 (2,3)
<b>Región</b>				
Norteamérica	94 (10,7)	78 (9,0)	118 (12,0)	135 (13,5)
Latinoamérica	325 (37,0)	333 (38,4)	316 (32,2)	310 (31,1)
Europa	276 (31,4)	277 (31,9)	397 (40,5)	399 (40,0)
Asia	134 (15,2)	129 (14,9)	114 (11,6)	116 (11,6)
Otras	50 (5,7)	50 (5,8)	36 (3,7)	37 (3,7)
Tiempo desde el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, años	5,2 ± 5,6	5,7 ± 6,3	6,7 ± 6,4	6,8 ± 6,6
<b>Clasificación funcional NYHA</b>				
II	683 (77,7)	671 (77,4)	713 (72,7)	728 (73,0)
III	193 (22,0)	192 (22,1)	262 (26,7)	262 (26,3)
IV	3 (0,3)	4 (0,5)	6 (0,6)	7 (0,7)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,86 ± 5,47	27,64 ± 5,49	28,08 ± 5,44	27,91 ± 5,19
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto	71,9 ± 11,9	71,8 ± 12,1	70,2 ± 11,5	71,3 ± 11,5
Presión arterial sistólica, mmHg	122,4 ± 15,5	120,1 ± 14,9	122,8 ± 16,3	122,4 ± 15,6
Presión arterial diastólica, mmHg	74,7 ± 10,6	74,3 ± 10,3	73,4 ± 11,2	73,3 ± 10,9
FEVI, %	27,4 ± 6,0	26,8 ± 6,0	28,0 ± 5,9	27,5 ± 6,2
NT-proBNP, pg/ml (mediana [IQR])	1.505 (907-2.511)	1.548 (914-2.650)	2.339 (1.370-4.343)	2.329 (1.417-4.415)

	Sin ERC		ERC	
	Empagliflozina (n=879)	Placebo (n=867)	Empagliflozina (n=981)	Placebo (n=997)
<b>Causa principal de la insuficiencia cardíaca</b>				
Isquémica	433 (49,3)	416 (48,0)	548 (55,9)	528 (53,0)
<b>Historia clínica</b>				
Hospitalización por IC en los últimos 12 meses	262 (29,8)	271 (31,3)	315 (32,1)	303 (30,4)
Fibrilación atrial*	244 (27,8)	261 (30,1)	420 (42,8)	444 (44,5)
Hipertensión	575 (65,4)	578 (66,7)	774 (78,9)	769 (77,1)
Diabetes	402 (45,7)	384 (44,3)	523 (53,3)	542 (54,4)
TFGe (ERC-EPI), ml (min-1,73 m <sup>2</sup> )	79,0 ± 13,8	79,1 ± 14,0	46,5 ± 15,0	47,4 ± 15,1
TFGe (ERC-EPI), <60 ml (min-1,73 m <sup>2</sup> )	0	0	893 (91,0)	906 (90,9)
CAC, mg/g, mediana (IQR)	15 (6, 44)	16 (6, 43)	36 (11, 194)	36 (11, 160)
<b>Terapia con dispositivos</b>				
Desfibrilador automático implantable <sup>†</sup>	229 (26,1)	236 (27,2)	348 (35,5)	357 (35,8)
Terapia de resincronización cardíaca <sup>‡</sup>	55 (6,3)	69 (8,0)	165 (16,8)	153 (15,3)
<b>Medicación para la insuficiencia cardíaca</b>				
Inhibidor de ECA	447 (50,9)	440 (50,7)	420 (42,8)	395 (39,6)
ARA <sup>§</sup>	207 (23,5)	194 (22,4)	244 (24,9)	261 (26,2)
ARNI	166 (18,9)	161 (18,6)	172 (17,5)	225 (22,6)
Diuréticos <sup>  </sup>	722 (82,1)	732 (84,4)	887 (90,4)	903 (90,6)
ARM	648 (73,7)	665 (76,7)	656 (66,9)	687 (68,9)
Betabloqueadores	834 (94,9)	820 (94,6)	929 (94,7)	946 (94,9)
Glucósidos cardíacos	139 (15,8)	161 (18,6)	144 (14,7)	150 (15,0)
Nitratos	85 (9,7)	108 (12,5)	155 (15,8)	147 (14,7)
Ivabradina	63 (7,2)	67 (7,7)	71 (7,2)	58 (5,8)
Hidralazina	17 (1,9)	24 (2,8)	44 (4,5)	41 (4,1)
<b>Otras medicaciones</b>				
Fármacos hipolipemiantes	595 (67,7)	560 (64,6)	714 (72,8)	741 (74,3)
Fármacos antitrombóticos	679 (72,2)	664 (76,6)	857 (87,4)	863 (86,6)

Los datos son n (%) o media ± DE para pacientes aleatorizados, a menos que se indique lo contrario.

**ARA:** antagonista del receptor de angiotensina; **ARNI:** inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina; **ARM:** antagonista del receptor de mineralocorticoides; **CAC:** cociente albúmina /creatinina en orina; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERC-EPI:** ecuación de la Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **IMC:** índice de masa corporal; **IQR:** rango intercuartílico; **NT-proBNP:** porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; **NYHA:** del inglés, *New York Heart Association*; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada.

\* Fibrilación auricular registrada en cualquier ECG antes de la administración del tratamiento o antecedentes de fibrilación auricular.

<sup>†</sup> Desfibrilador automático implantable con o sin terapia de resincronización cardíaca.

<sup>‡</sup> Terapia de resincronización cardíaca con o sin desfibrilador.

<sup>§</sup> Excluyendo valsartán cuando se toma con sacubitril porque sacubitril / valsartan se muestra como ARNI.

<sup>||</sup> Diuréticos distintos de los ARM.

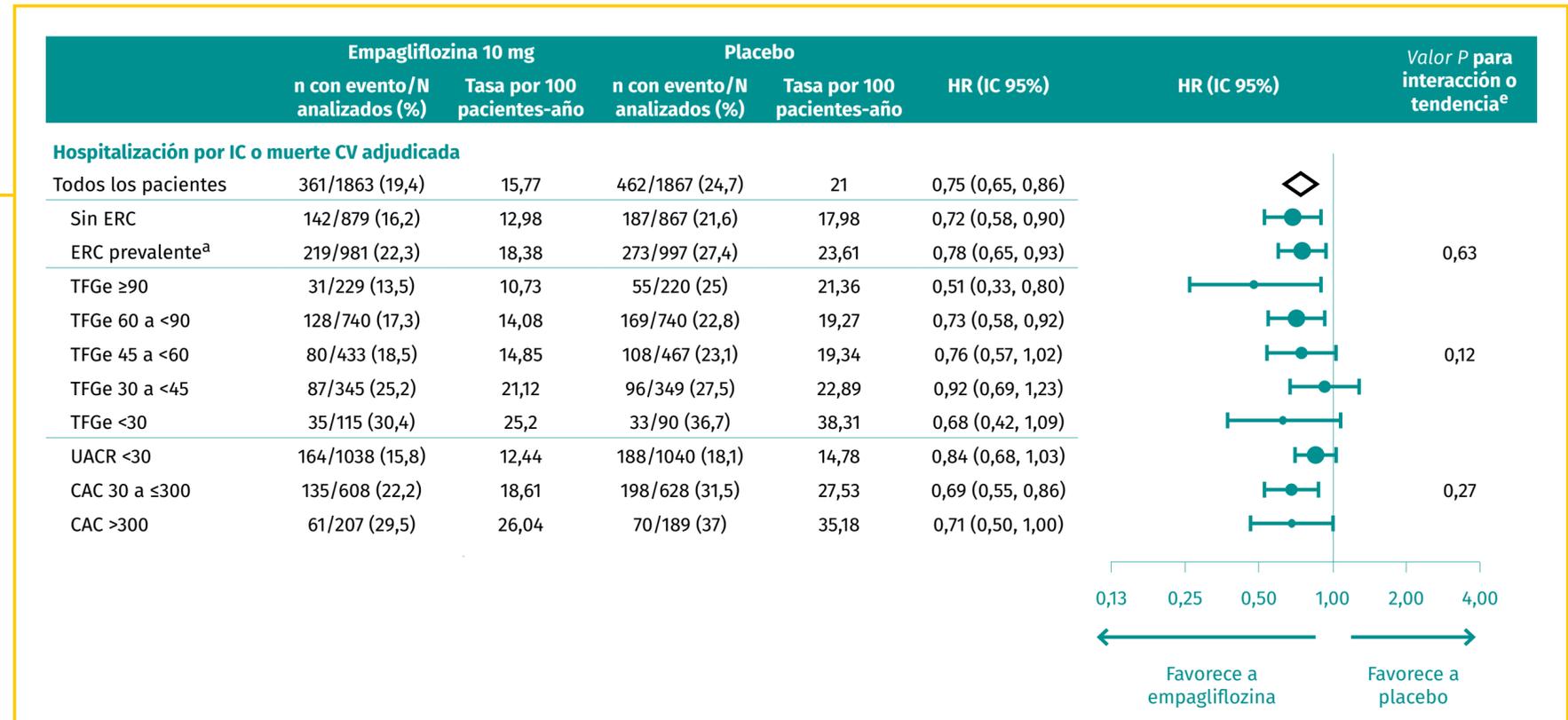
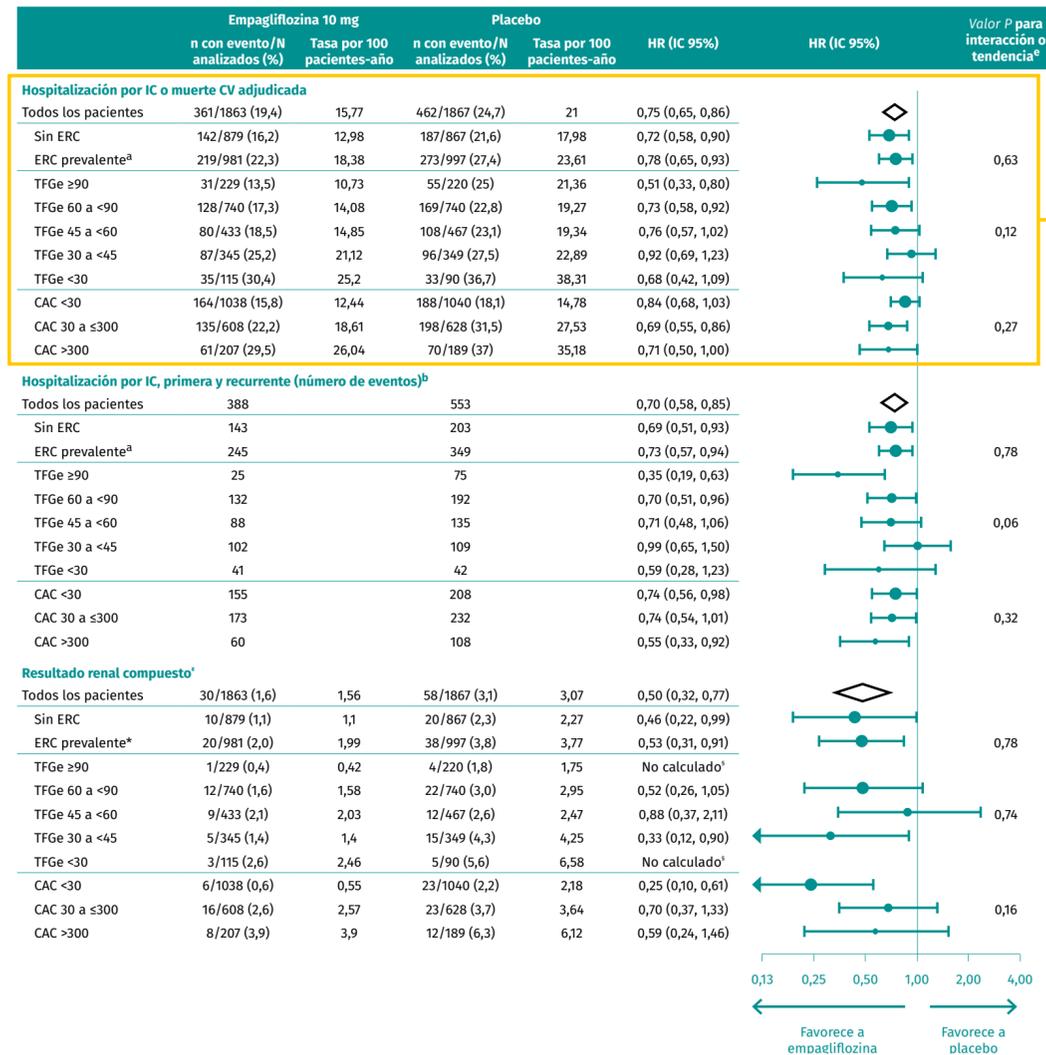
\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>1</sup>

1. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413; 2. Zannad F, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. Circulation 2021;143:310.

# Beneficios cardiorrenales y caída transitoria de la TFGe en pacientes con ICFeR\*.<sup>1</sup>

La función renal basal no influyó en los beneficios demostrados por empagliflozina en el criterio de valoración principal o en el total de hospitalizaciones por IC.<sup>1</sup>

## Resultados clínicos en pacientes según el estado de la ERC, la TFGe y las categorías de CAC al inicio del estudio.<sup>1</sup>



Resultados clínicos en pacientes según el estado de la ERC, la TFGe y las categorías de CAC al inicio del estudio.

Datos de los pacientes aleatorizados; se muestran los HR e IC del 95% del modelo de riesgos proporcionales de Cox, a menos que se indique lo contrario.

<sup>a</sup> La ERC prevalente se define como TFGe (CKD-EPI) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CAC >300 mg/g.

<sup>b</sup> Evaluado utilizando un modelo de fragilidad conjunto junto con la muerte CV.

<sup>c</sup> El criterio renal compuesto de valoración exploratorio incluyó diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida de ≥40% en la TFGe o TFGe sostenido (CKD-EPI) <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (para pacientes con TFGe basal ≥30) o una TFGe sostenida <10 (para pacientes con TFGe basal <30).

<sup>d</sup> No calculado ya que había menos de 14 eventos en este subgrupo.

<sup>e</sup> Se muestra valor p para la interacción mostrado para los subgrupos de ERC; se muestra valor p para la prueba de tendencia para los subgrupos de TFGe y CAC.

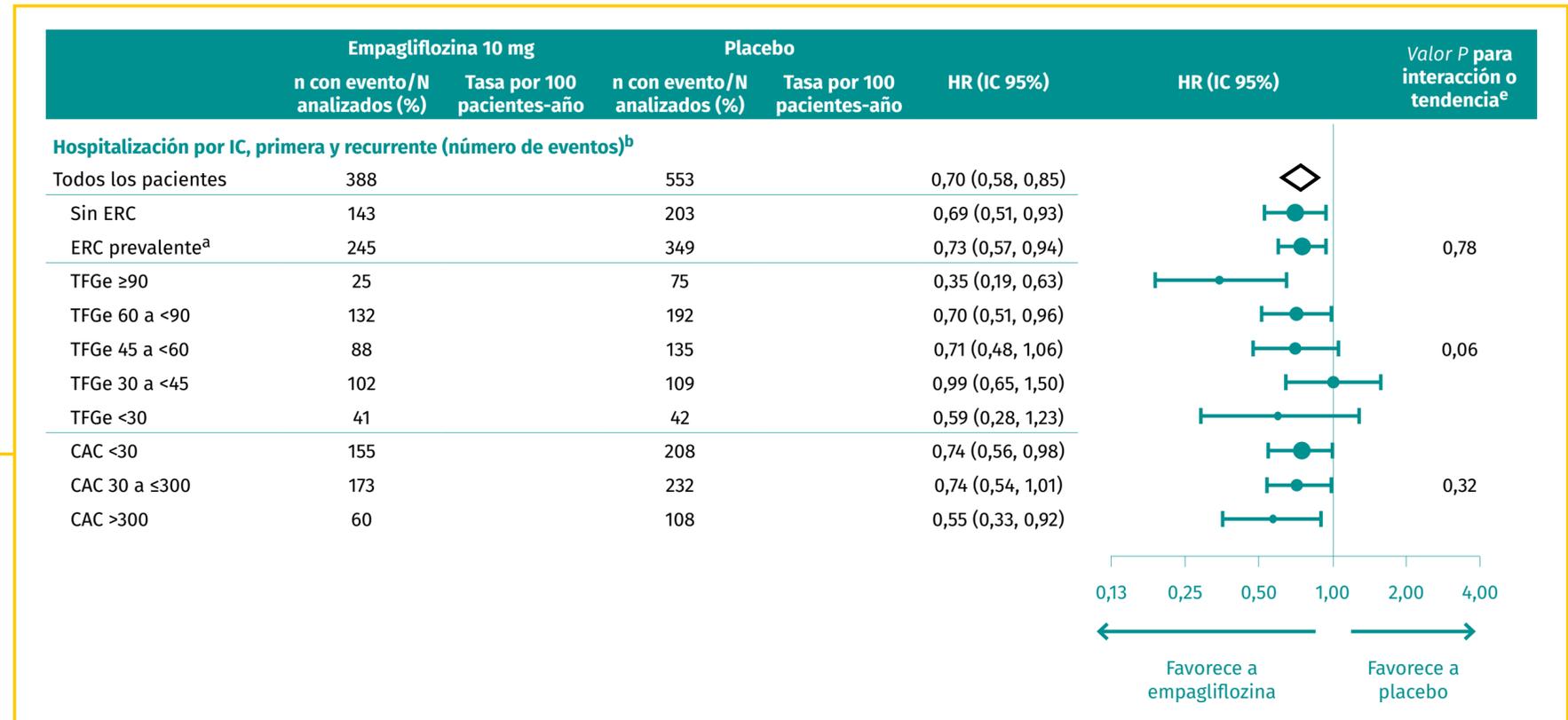
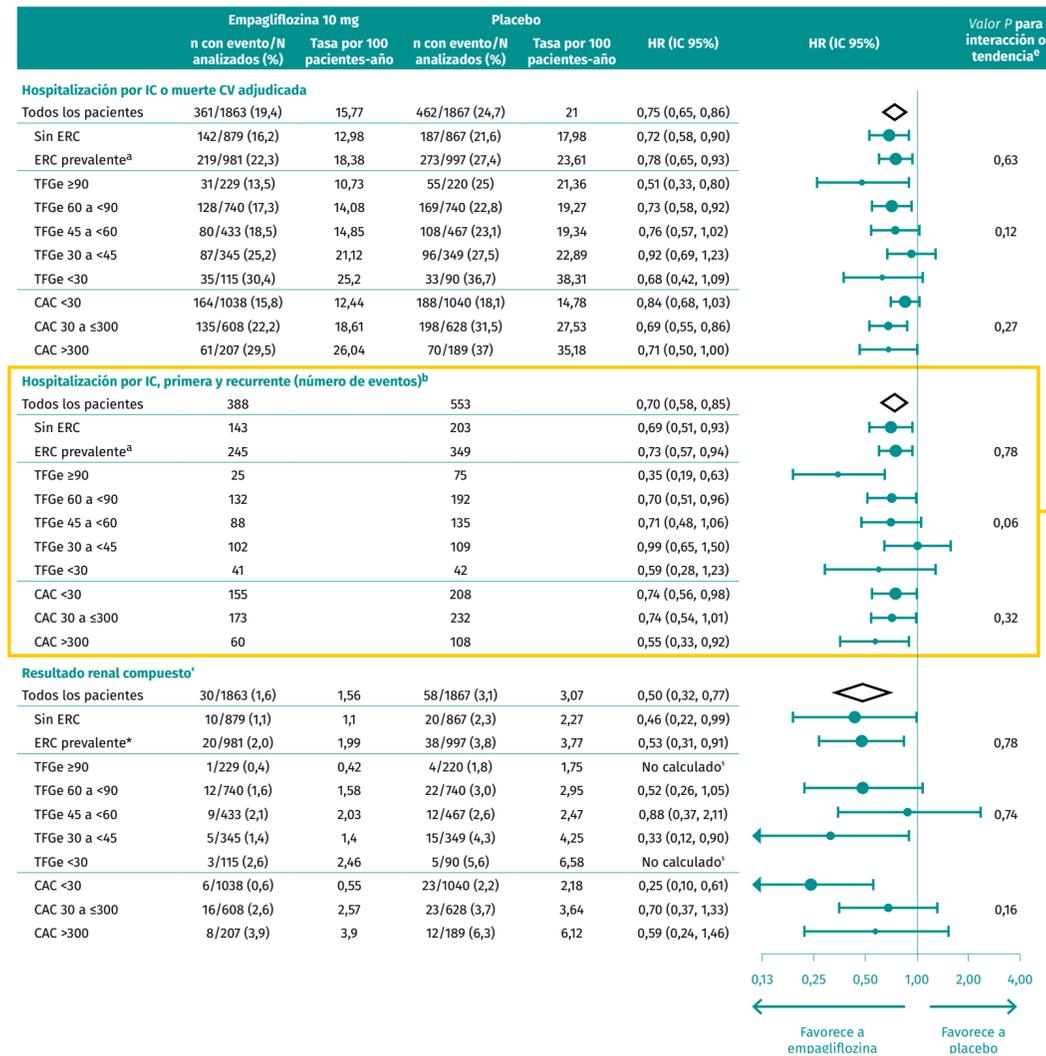
\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup>

1. Zannad F, *et al.* Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310; 2. Packer M, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413.

# Beneficios cardiorrenales y caída transitoria de la TFGe en pacientes con ICFe<sup>\*1</sup>

La función renal basal no influyó en los beneficios demostrados por empagliflozina en el criterio de valoración principal o en el total de hospitalizaciones por IC.<sup>1</sup>

## Resultados clínicos en pacientes según el estado de la ERC, la TFGe y las categorías de CAC al inicio del estudio.<sup>1</sup>



Resultados clínicos en pacientes según el estado de la ERC, la TFGe y las categorías de CAC al inicio del estudio.

Datos de los pacientes aleatorizados; se muestran los HR e IC del 95% del modelo de riesgos proporcionales de Cox, a menos que se indique lo contrario.

<sup>a</sup> La ERC prevalente se define como TFGe (CKD-EPI) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CAC >300 mg/g.

<sup>b</sup> Evaluado utilizando un modelo de fragilidad conjunto junto con la muerte CV.

<sup>c</sup> El criterio renal compuesto de valoración exploratorio incluyó diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida de ≥40% en la TFGe o TFGe sostenido (CKD-EPI) <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (para pacientes con TFGe basal ≥30) o una TFGe sostenida <10 (para pacientes con TFGe basal <30).

<sup>d</sup> No calculado ya que había menos de 14 eventos en este subgrupo.

<sup>e</sup> Se muestra valor *p* para la interacción mostrado para los subgrupos de ERC; se muestra valor *p* para la prueba de tendencia para los subgrupos de TFGe y CAC.

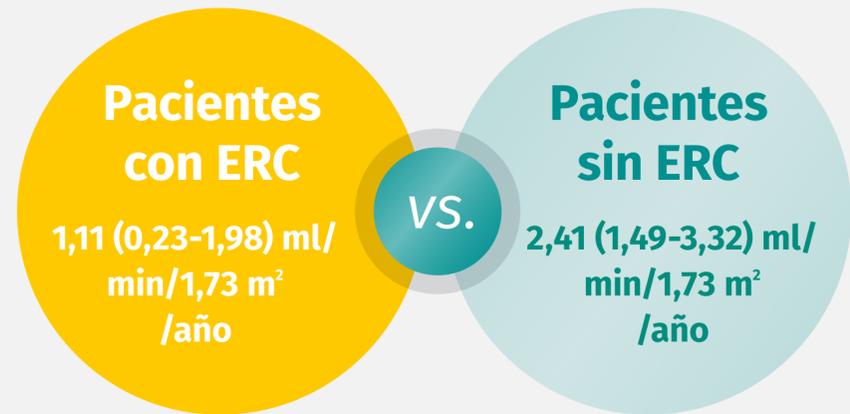
\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup>

1. Zannad F, *et al.* Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310; 2. Packer M, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413.

# Beneficios cardiorrenales y caída transitoria de la TFGe en pacientes con ICFeR\*.<sup>1</sup>

JARDIANCE® redujo significativamente la tasa de descenso de la TFGe, lo que se asoció con un enlentecimiento del deterioro de la función renal a lo largo del tiempo.\*<sup>1,2</sup>

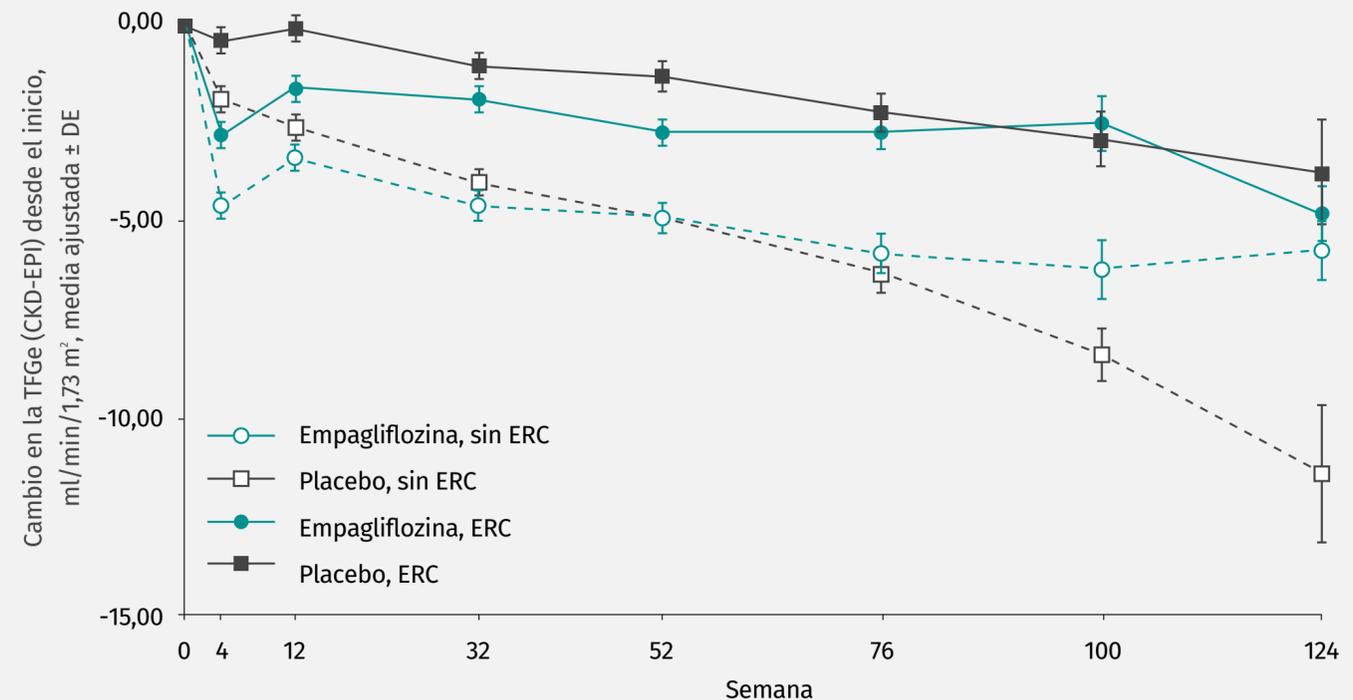
Empagliflozina redujo la pendiente del cambio de la TFGe con respecto al valor inicial en pacientes con o sin ERC.<sup>1,†</sup>



Valor *p* de la interacción = 0,045

En la semana 4, la disminución de la TFG entre los grupos de tratamiento fue similar. Posteriormente, se observó una estabilización y recuperación hacia el valor basal en el grupo de empagliflozina, mientras que la TFGe disminuyó progresivamente en el grupo de placebo.<sup>1,‡</sup>

TFGe en el tiempo según el estado de la ERC al inicio del estudio.<sup>1</sup>



Pacientes con datos en consulta

Empagliflozina, sin ERC	848	843	815	749	562	370	170	35
Placebo, sin ERC	833	819	785	727	554	351	155	31
Empagliflozina, ERC	949	937	903	803	603	383	186	45
Placebo, ERC	957	944	986	772	591	393	187	45

Datos para los pacientes de un modelo mixto para medidas repetidas basado en datos durante el tratamiento. La ERC prevalente se define como una TFGe (ERC-EPI) <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o un UACR >300 mg/g. **CAC:** cociente albúmina/creatinina en orina **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERC-EPI:** ecuación de la Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada.

\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup> †La pendiente del cambio de la TFGe con respecto al valor inicial fue un objetivo secundario preespecificado del ensayo clínico EMPEROR-Reduced.<sup>2</sup> ‡TFGe en la semana 4: 2,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en pacientes con ERC y 2,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sin ERC (interacción *P*=0,59).<sup>1</sup>

1. Zannad F, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310; 2. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413.

# Posología simple de JARDIANCE® para los pacientes con ICFe<sup>r</sup>\*.1



**Dosis  
única,  
10 mg<sup>1</sup>**

**Una  
vez al  
día<sup>1</sup>**

**Sin  
necesidad  
de titular<sup>1</sup>**

\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup>

1. Ficha técnica de Jardiance®. [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT_114930014.html). 2. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413.

# Conclusiones de los beneficios cardiorrenales y seguridad renal de JARDIANCE® en pacientes con ICFer en el ensayo clínico EMPEROR-Reduced®.\*<sup>1-4</sup>

1

JARDIANCE®, añadido al tratamiento de referencia, redujo el riesgo relativo de hospitalización por IC o muerte CV con independencia de la función renal basal del paciente.<sup>†,1-3</sup>

2

JARDIANCE®, añadido al tratamiento de referencia, redujo el riesgo relativo de hospitalización por IC (primera y recurrentes), y redujo la pendiente del cambio de la TFGe con respecto al valor inicial, asociándose a un enlentecimiento del deterioro de la función renal a lo largo del tiempo, independientemente de la gravedad de la ERC al inicio del estudio.<sup>†,‡,II,1,2,4</sup>

3

No se observó mayor frecuencia de EAs en los pacientes que recibieron JARDIANCE®, en comparación con los pacientes que recibieron placebo en las distintas categorías de función renal.<sup>4</sup>

4

JARDIANCE® ofrece una posología simple a los pacientes con ICFer\*: una dosis única de 10 mg, una vez al día y sin necesidad de titulación.<sup>1</sup>

\*Adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%).<sup>2</sup> †Tratamiento de referencia: todos los pacientes recibieron tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca, incluidos diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y neprilisina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y, cuando estaba indicado, dispositivos cardíacos.<sup>2</sup> ‡La aparición de todas las hospitalizaciones por IC, incluyendo el primer evento y los eventos recurrentes, fue un objetivo secundario preespecificado del ensayo clínico EMPEROR-Reduced®.<sup>2</sup> †La tasa de disminución de la TFGe fue un objetivo secundario preespecificado del ensayo clínico EMPEROR-Reduced®.<sup>2</sup>

1. Ficha técnica de Jardiance®. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html). 2. Packer M, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413. 3. Butler J, *et al.* Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1991-1993. 4. Zannad F, *et al.* Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310.

# Glosario.

**ARA II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II

**CAC:** cociente albúmina/creatinina en orina

**CV:** cardiovascular

**EA:** evento adverso

**ERC:** enfermedad renal crónica

**HR:** tasa de riesgos

**IC:** insuficiencia cardíaca

**IC 95%:** intervalo de confianza del 95%

**IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**ICFeR:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

**NNT:** número necesario de pacientes a tratar

**RAR:** reducción absoluta del riesgo

**RRR:** reducción del riesgo relativo

**TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 154,3 mg de lactosa anhidra. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 107,4 mg de lactosa anhidra. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con borde biselado, grabado con la inscripción «S10» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (diámetro del comprimido: 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, ovalado, biconvexo, grabado con la inscripción «S25» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 11,1 mm, anchura del comprimido: 5,6 mm). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Diabetes mellitus tipo 2. Jardiance está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio -en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia -añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. **Insuficiencia cardíaca.** Jardiance está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática. **4.2 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 4.4). *Insuficiencia cardíaca.* La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. *Todas las indicaciones.* Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). 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* En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina una vez al día en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver Tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de la 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 antihiper glucemiantes. Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFGe o del CrCl, ver la Tabla 1. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con o sin diabetes mellitus tipo 2, se puede iniciar o continuar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina hasta una TFGe de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl de 20 ml/min. La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). *Insuficiencia hepática.* No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No se dispone de datos. *Forma de administración* Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Cetoacidosis* Se han notificado casos raros de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue 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 dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de cetoacidosis son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (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. Jardiance 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 la insulina en comparación con un placebo. *Insuficiencia renal.* Para la indicación de diabetes mellitus tipo 2, en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl <60 ml/min la dosis diaria de empagliflozina está limitada a 10 mg (ver sección 4.2). No se recomienda el tratamiento con empagliflozina cuando la TFGe es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl es inferior a 30 ml/min. Para la indicación de insuficiencia cardíaca, no se recomienda el tratamiento con Jardiance en pacientes con una TFGe <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La empagliflozina no se debe usar en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2). *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 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2). 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 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores. En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empa-

gliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos. *Pacientes de edad avanzada.* El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo (ver sección 4.8). Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA). *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 4.8). En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina. *Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).* Se han notificado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Jardiance e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). *Amputaciones de miembros inferiores.* Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies. *Lesión hepática.* Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática. *Aumento del hematocrito.* Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). *Enfermedad renal crónica.* Se dispone de experiencia con la empagliflozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con y sin albuminuria. 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 Jardiance presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina. *Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG).* No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia. *Lactosa.* Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. *Sodio.* Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Interacciones farmacodinámicas. Diuréticos.* Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). *Insulina y secretagogos de insulina.* La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). *Interacciones farmacocinéticas. Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina.* Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26% en las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) de empagliflozina y a un aumento del 53% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por la rifampicina o por la fenitoína) sobre la empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Si se debe administrar de forma concomitante un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda vigilar el control de la glucemia para determinar que la respuesta a Jardiance es adecuada. Un estudio de interacción con 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 OATP-1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75% en la C<sub>max</sub> y un aumento del 35% en el AUC de la empagliflozina.

**Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis<sup>a</sup>.**

Indicación	TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o CrCl (ml/min)	Dosis diaria total
Diabetes mellitus tipo 2	$\geq 60$	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg de empagliflozina.
	De 45 a <60	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina <sup>a</sup> . Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya estén tomando Jardiance.
	De 30 a <45 <sup>b</sup>	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya estén tomando Jardiance.
Insuficiencia cardíaca (con o sin diabetes mellitus tipo 2)	<30	No se recomienda la empagliflozina.
	$\geq 20$	La dosis diaria recomendada es 10 mg de empagliflozina.
	<20	Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda la empagliflozina.

<sup>a</sup> Ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2. <sup>b</sup> Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la empagliflozina. Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. **Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos.** La empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Derive al paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio. En base a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta. La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6% en el AUC y un aumento del 14% en la C<sub>max</sub> de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables. Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Jardiance durante el embarazo. **Lactancia.** No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Jardiance no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se han realizado estudios sobre el efecto de Jardiance en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Jardiance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Jardiance se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina. **4.8 Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** **Diabetes mellitus tipo 2.** Se incluyeron un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales, 10.004 pacientes recibieron empagliflozina, ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina. En 6 ensayos controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, se incluyeron 3.534 pacientes, de los cuales, 1.183 se trataron con placebo y 2.351 con empagliflozina. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas). **Insuficiencia cardíaca.** Los estudios EMPEROR incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3.726) o fracción de eyección preservada (N = 5.985) tratados con 10 mg de empagliflozina o con un placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. La reacción adversa más frecuente de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved agrupados fue hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%). El perfil de seguridad global de la empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas. **Tabla de reacciones adversas.** En la tabla siguiente (Tabla 2) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 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 (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** **Hipoglucemia.** La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como tratamiento de adición a linagliptina y metformina y como asociado al tratamiento de referencia para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1%, empagliflozina 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5%, empagliflozina 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% a lo largo del ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg; 39,8%, empagliflozina 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1%, empagliflozina 25 mg: 57,7%, placebo: 58% durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó una frecuencia similar de hipoglucemia cuando se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 6,5%; placebo: 6,7%). **Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia).** No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0%, empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo: 0% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0%, empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo 0% a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 0,5%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 1,6%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina y con placebo como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 2,2%; placebo: 1,9%). **Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.** La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0%, empagliflozina 25 mg: 3,9%) en comparación con placebo (1,0%). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada. En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacien-

tes con diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 2,3%; placebo: 0,8%) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 1,7%; placebo: 0,7%) cuando recibieron tratamiento con empagliflozina en comparación con el placebo. **Aumento de la micción.** El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos poliuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5%, empagliflozina 25 mg: 3,3%) en comparación con placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (<1%). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo (empagliflozina 10 mg: 0,9%; placebo 0,5%). **Infecciones del tracto urinario.** La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0% y 7,2%) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8%). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres. **Hipovolemia.** La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6%, empagliflozina 25 mg: 0,4%) y con placebo (0,3%). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3%) o empagliflozina 25 mg (4,3%) en comparación con placebo (2,1%). **Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular.** La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; disminución de tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento. De manera uniforme, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos. **Aumento de los lípidos séricos.** Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empagliflozina 10 mg y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente, fueron: colesterol total, 4,9% y 5,7% frente a 3,5%; colesterol-HDL, 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; colesterol-LDL, 9,5% y 10,0% frente a 7,5%; triglicéridos, 9,2% y 9,9% frente a 10,5%. **Aumento del hematocrito.** Los cambios medios del hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0,1% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el hematocrito retornó hacia los valores iniciales después de un periodo de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo

**Tabla 2: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia postcomercialización.**

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

<sup>a</sup>ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional \*ver sección 4.4

del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 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. La empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. Tratamiento. En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa Croscarmelosa sódica Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio Cubierta pelicular Hipromelosa Dióxido de titanio (E171) Talco Macrogol (400) Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres unidos perforados de PVC/aluminio. Tamaños de envases de 7x1, 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 60x1, 70x1, 90x1, y 100x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 22/mayo/2014 Fecha de la última renovación: 14/febrero/2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 21/julio/2022. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Jardiance 10 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 51,52 € Jardiance 25 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 53,39 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.