

# Difoglix 10/25

Empagliflozina  
10/25 mg



**Baliarda**

Expendio bajo receta  
Industria Argentina  
**Comprimidos recubiertos**

## FORMULA

### Difoglix 10

Cada comprimido recubierto contiene:  
Empagliflozina 10 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, óxido férrico negro (Cl 77499), óxido férrico amarillo (Cl 77492), c.s.p. 1 comprimido.

### Difoglix 25

Cada comprimido recubierto contiene:  
Empagliflozina 25 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, óxido férrico negro (Cl 77499), óxido férrico amarillo (Cl 77492), c.s.p. 1 comprimido.

## ACCION TERAPEUTICA

Hipoglucemiante. Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (Código ATC: A10BK03).

## INDICACIONES

**Diabetes mellitus tipo 2:** está indicado en adultos y niños a partir de los 10 años, en combinación con dieta y ejercicio:  
- como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de metformina debido a intolerancia.

- concomitante con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

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

**Enfermedad renal:** está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

### Mecanismo de acción:

Empagliflozina es un inhibidor competitivo, reversible, selectivo y altamente potente del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Es 5000 veces más selectiva para el SGLT2 que para el SGLT1 (el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino). SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, y es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para volver a la circulación. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La cantidad de glucosa eliminada por el riñón, depende de la concentración de glucosa en sangre y de la tasa de filtrado 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. A su vez, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, provocando una diuresis osmótica y un volumen intravascular reducido.

Se ha observado que la excreción de glucosa por la orina aumenta inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante las primeras 24 horas. Durante 4 semanas de tratamiento, el promedio de eliminación de la glucosa por la orina fue de 78 g/día. Dando lugar a una reducción inmediata de la glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, en consecuencia, esto genera un bajo riesgo de hipoglucemia. Se ha observado una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta. Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal. La glucosuria genera una diuresis osmótica, que puede contribuir a la reducción de la presión arterial.

Empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta la llegada de sodio al túbulo distal. Esto puede influir, pero no exclusivamente, en diversas funciones fisiológicas como aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y reducción de la presión intraglomerular, reducción de la precarga y la poscarga cardíacas, disminución de la actividad simpática y reducción de la tensión parietal del ventrículo izquierdo y efectos beneficiosos sobre la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica.

### FARMACOCINETICA

**Absorción:** tras la administración oral, empagliflozina se absorbe rápidamente, alcanzándose una  $C_{max}$  luego de 1,5 horas de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. La exposición sistémica de empagliflozina aumenta 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 después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición ligeramente inferior; el ABC disminuyó aproximadamente un 16% y la  $C_{max}$  disminuyó aproximadamente un 37%, en comparación con las condiciones de ayunas. Por lo tanto, empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

**Distribución:** el volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 73,8 litros. Luego de la administración de [ $^{14}C$ ] empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución en los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37% y la unión a proteínas plasmáticas de un 86%.

**Metabolismo:** en el plasma humano, no se detectaron metabolitos importantes de empagliflozina. Los metabolitos más abundantes fueron 2-, 3- y 6-O-glucuronido. La exposición sistémica de cada metabolito fue inferior al 10% del material total relacionado con el fármaco. *In vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfogluconosiltransferasas (UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7).

**Eliminación:** la semivida de eliminación terminal aparente de empagliflozina es de 12,4 horas y el clearance oral aparente es de 10,6 litros/hora.

Las variabilidades interindividual y residual para el clearance oral de empagliflozina es del 39,1% y 35,8%, respectivamente. Con la pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis.

Tras la administración de [ $^{14}C$ ] empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente un 21% se elimina por heces y un 54% por orina. La mayor parte que se recuperó en las heces fue empagliflozina intacta y aproximadamente la mitad, fue en la orina.

### Poblaciones especiales:

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, grave o con fallo renal/enfermedad renal terminal, el ABC de empagliflozina aumentó aproximadamente un 18%, 20%, 66% y 48%, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal. Se observó que pacientes con insuficiencia renal leve y grave tuvieron una  $C_{max}$  aproximadamente un 20% más alta que los pacientes con función renal normal. El clearance oral aparente de empagliflozina disminuyó con un descenso en la TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave el ABC de empagliflozina aumentó en aproximadamente un 23%, 47%, y 75%, respectivamente y la  $C_{max}$  aumentó en un 4%, 23% y 48%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

**Raza:** el ABC es un 13,5% más alto en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup> en comparación con los no asiáticos con igual índice de masa corporal.

**Población pediátrica:** se observó que la farmacocinética y la far-

macodinamia de empagliflozina, en niños y adolescentes entre 10 y 18 años con diabetes mellitus tipo 2, concordaban con las obtenidas en pacientes adultos.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### *Diabetes mellitus tipo 2:*

La dosis inicial recomendada es de 10 mg, una vez al día, tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. En pacientes que toleren la dosis de 10 mg/día (con una TFG  $\geq$  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.

Cuando empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

### *Insuficiencia cardíaca:*

La dosis recomendada es 10 mg, una vez al día.

### *Enfermedad renal crónica:*

La dosis recomendada es 10 mg, una vez al día.

### *Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia hepática:* pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, el ajuste de dosis no es necesario. Sin embargo, la exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, el uso de empagliflozina no está recomendado en estos pacientes.

*Insuficiencia renal:* en pacientes con una TFGe  $<$  20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina. En pacientes con una TFGe  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 TFGe  $<$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por lo tanto, si la TFGe desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se debe considerar un tratamiento hipoglucemiante adicional.

*Pacientes de edad avanzada:* no se recomienda el ajuste de la dosis en función de la edad. Sin embargo, en pacientes  $\geq$  75 años se debe tener en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia.

*Población pediátrica:* la dosis inicial recomendada es 10 mg, una vez al día. En pacientes que toleren 10 mg/día y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg/día. No se dispone de datos en niños con una TFGe  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ni en niños menores de 10 años de edad.

### *Modo de administración:*

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas.

### *Dosis olvidada:*

Si el paciente olvida tomar una dosis, ésta se debe tomar tan pronto como lo recuerde. No debe duplicar la dosis el mismo día.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del producto.

## ADVERTENCIAS

*Generales:* empagliflozina no está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

*Cetoacidosis:* se han notificado casos raros de cetoacidosis (incluyendo casos con riesgo de vida y con desenlace mortal), en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida empagliflozina. En algunos casos el cuadro clínico fue atípico, con un aumento moderado en los niveles de glucosa en sangre por debajo de 250 mg/dl. Se desconoce si, con dosis mayores de empagliflozina, una cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad.

El riesgo de cetoacidosis se debe evaluar aún con síntomas inespecíficos (como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusual), independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospechar o confirmar el diagnóstico de cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento con empagliflozina en pacientes hospitalizados que deban someterse a un procedimiento quirúrgico mayor o con enfermedades agudas y graves.

Se recomienda controlar los niveles de cuerpos cetónicos en sangre. Se podrá reiniciar el tratamiento con empagliflozina solo cuando los niveles de cuerpos cetónicos sean normales y el paciente esté estabilizado.

Previo a iniciar el tratamiento con empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a una cetoacidosis, incluyendo aquellos con una baja reserva de células beta funcionales (como pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto 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 de SGLT2, en pacientes que presentaron cetoacidosis previamente durante el tratamiento con un inhibidor SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante.

*Depleción de volumen:* 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 donde una caída en la presión arterial, causada por empagliflozina, puede representar un riesgo (como enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes mayores de 75 años de edad).

Ante condiciones que puedan conducir a una pérdida de líquidos (como enfermedades gastrointestinales) se recomienda un estrecho monitoreo de la volemia y de los electrolitos en pacientes que reciben empagliflozina. En caso de ser necesario, se debe

interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

*Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):* en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida empagliflozina, se han reportado casos de fascitis necrosante del perineo (infección necrotizante progresiva y potencialmente fatal) que han requerido de una intervención quirúrgica urgente. Se han reportado casos tanto en hombres como en mujeres, algunos de los cuales han necesitado hospitalización, múltiples cirugías e incluso han llevado a la muerte del paciente. Los pacientes tratados con empagliflozina que presenten síntomas como dolor, sensibilidad, eritema o inflamación en la zona genital o perineal deben ser evaluados para detectar si existe una fascitis necrotizante perineal. En caso que ésta se sospeche, se debe instaurar inmediatamente un tratamiento con antibióticos de amplio espectro y de ser necesario, realizar un desbridamiento quirúrgico. Se debe suspender el tratamiento con empagliflozina, reemplazarlo por un tratamiento alternativo y realizar un exhaustivo monitoreo de los niveles de glucosa sanguínea.

*Amputación de miembros inferiores:* en estudios clínicos con otros inhibidores de SGLT2, se han reportado casos de amputación de miembros inferiores (principalmente dedos de los pies). Sin embargo, se desconoce si estos casos se encuentran asociados a todos los fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores de SGLT2. Se recomienda instruir a los pacientes acerca de la importancia de realizar cuidados rutinarios de los miembros inferiores.

## PRECAUCIONES

*Infecciones complicadas del tracto urinario:* se han reportado casos de infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina. Por lo tanto, se debe evaluar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina, en caso de presentar infecciones complicadas en las vías urinarias.

*Aumento del hematocrito:* se ha observado un aumento del hematocrito con el uso de empagliflozina.

*Lesión hepática:* en estudios clínicos, se han observado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina. No obstante, no se ha establecido una relación causal entre el uso de empagliflozina y la lesión hepática.

*Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar maquinaria pesada:* la influencia de empagliflozina sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes sobre el riesgo de una hipoglucemia cuando se utiliza empagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina.

### *Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION - Poblaciones especiales.

Se recomienda evaluar la función renal, antes de iniciar el tratamiento y luego, periódicamente durante el mismo, al menos una vez al año. Asimismo, la función renal se debe evaluar antes de iniciar cualquier tratamiento concomitante que pueda tener im-

pacto negativo en la misma.

**Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de empagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ni para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños menores de 18 años de edad.

**Pacientes de edad avanzada:** la eliminación de la glucosa por orina se asocia a una diuresis osmótica, lo que podría afectar el estado de hidratación. Los pacientes mayores de 75 años pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Se ha observado que, un mayor número de estos pacientes tratados con empagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con hipovolemia, en comparación con placebo. En consecuencia, se recomienda informar al paciente sobre la necesidad de una buena ingesta de líquidos en caso de que se administre empagliflozina concomitantemente con otros medicamentos que puedan producir una hipovolemia (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECA-).

**Embarazo:** no hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales muestran que empagliflozina atraviesa la placenta (en un grado muy limitado) durante la última fase de la gestación, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano, si muestran reacciones adversas en el desarrollo posnatal. Por lo tanto, se debe evitar el uso de empagliflozina durante el embarazo.

**Lactancia:** no se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina en la leche materna. Estudios en animales han demostrado que empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Por lo tanto, durante la lactancia, no debe administrarse empagliflozina.

**Fertilidad:** no se han realizado estudios sobre el efecto de empagliflozina en la fertilidad humana. Estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

#### **Interacciones:**

**Análisis de orina:** pacientes que están en tratamiento con empagliflozina presentarán un resultado positivo para glucosa en orina, debido a su mecanismo de acción.

#### **Interacciones farmacodinámicas:**

**Diuréticos:** empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa siendo este efecto directamente proporcional al riesgo de deshidratación e hipotensión.

**Insulina y secretagogos de insulina (como las sulfonilureas):** cuando se administre empagliflozina junto con insulina o un secretagogo de insulina, es probable que se necesite una dosis más baja de éstos, para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

**Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglicolito (1,5-AG):** en pacientes bajo tratamiento con empagliflozina, se recomienda no realizar el control de la glucemia mediante el ensayo de 1,5-anhidroglicolito; utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

#### **Interacciones farmacocinéticas**

**Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina:**

**In vitro:** en estudios *in vitro*, los datos obtenidos indican que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7). Empagliflozina es sustrato de OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, aunque no de OAT1 ni de OCT2. Empagliflozina es sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, (un inhibidor de las enzimas UGT y de OAT3), provocó un aumento del 26% en la  $C_{max}$  de empagliflozina y del 53% en el ABC. Estos cambios se consideraron clínicamente no significativos.

No se ha estudiado el efecto de la inducción de las UGT (por rifampicina, fenitoína) sobre empagliflozina. Sin embargo, debido al potencial riesgo de que disminuya la eficacia, se recomienda evitar el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT. Un estudio de interacción con gemfibrozilo (un inhibidor de OAT3 y OATP1B1/1B3), mostró un aumento del 15% en la  $C_{max}$  y del 59% en el ABC de empagliflozina. Estos cambios se consideraron clínicamente no significativos. La inhibición de OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta con rifampicina provocó un aumento del 75% en la  $C_{max}$  y del 35% en el ABC de empagliflozina. Estos cambios se consideraron clínicamente no significativos.

La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo (un inhibidor de la P-gp), lo que indica que la inhibición de la P-gp no tiene un efecto clínicamente relevante sobre empagliflozina.

**In vivo:** estudios de interacción realizados en voluntarios sanos indican que la farmacocinética de empagliflozina no se ve influenciada por la administración conjunta de metformina, glibeperida, pioglitazona, sitagliptina, inaglitptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida, hidroclorotiazida.

**Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos:**

**In vitro:** en estudios *in vitro*, empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450. Empagliflozina no inhibe UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ni UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoenzimas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas, administrados de manera conjunta.

A dosis terapéuticas, empagliflozina no inhibe la P-gp. Por lo tanto, se considera improbable que empagliflozina interactúe con sustratos de la P-gp (como digoxina). Empagliflozina no inhibe (OAT3, OATP1B1 ni OATP1B3) a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores se consideran improbables.

**In vivo:** estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos indican que empagliflozina no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de metformina, glibeperida, pioglitazona, sitagliptina, inaglitptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, diuréticos y anticonceptivos orales.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Diabetes mellitus tipo 2:**

La seguridad de empagliflozina ha sido evaluada en estudios clínicos controlados con placebo en más de 15.500 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa observada con mayor frecuencia fue hipoglucemia, cuando se administró conjuntamente con una sulfonilurea o con insulina.

### **Insuficiencia cardíaca:**

En estudios clínicos, se incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida o fracción de eyección preservada y, aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. La reacción adversa observada con mayor frecuencia fue hipovolemia.

### **Enfermedad renal crónica:**

En un estudio clínico, controlado con placebo, se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica y aproximadamente un 44% de los mismos tenían diabetes mellitus tipo 2. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron gota (7% con empagliflozina vs. 8% con placebo) y fracaso renal agudo (2,8% con empagliflozina vs. a 3,5% con placebo).

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos y de postcomercialización, fueron:

**Infecciones:** *Frecuentes:* moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales, infecciones de las vías urinarias (incluyendo pielonefritis, urosepsis). *Raras:* fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).

**Metabólicas:** *Muy frecuentes:* hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina). *Frecuentes:* sed. *Poco frecuentes:* cetoacidosis.

**Gastrointestinales:** *Frecuentes:* constipación.

**Dermatológicas:** *Frecuentes:* prurito (generalizado), exantema. *Poco frecuentes:* urticaria, angioedema.

**Vasculares:** *Muy frecuentes:* hipovolemia.

**Renales:** *Frecuentes:* aumento de la micción. *Poco frecuentes:* disuria. *Muy raras:* nefritis tubulointersticial.

**De laboratorio:** *Frecuentes:* incremento de lípidos en suero. *Poco frecuentes:* aumento de la creatinina en sangre, disminución de la TFG, incremento del hematocrito.

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:**

**Hipoglucemia:** en estudios, se ha observado que la frecuencia de aparición de hipoglucemia dependió del tratamiento de base, y fue similar para empagliflozina y placebo como monoterapia, con empagliflozina como complemento de metformina y, como complemento de pioglitazona con o sin metformina. Se ha observado un aumento de la frecuencia cuando se administró como complemento de metformina y de una sulfonilurea.

**Hipoglucemia grave:** no se ha observado un aumento de la hipoglucemia grave con empagliflozina, en comparación con placebo como monoterapia, como complemento de metformina, como complemento de metformina y de una sulfonilurea y, como com-

plemento de pioglitazona con o sin metformina.

Se ha observado un aumento de la frecuencia de hipoglucemia cuando se administró como complemento de la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea.

*Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales:* se han notificado casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales (de intensidad leve o moderada) con una frecuencia mayor en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo.

*Aumento de la micción:* se ha observado un mayor aumento de la micción (como polaquiuria, poliuria y nocturia) en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo; siendo esta reacción adversa de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nocturia fue similar con placebo y con empagliflozina.

*Infección urinaria:* la frecuencia general de infecciones urinarias notificadas como reacciones adversas fue similar en pacientes tratados con empagliflozina 25 mg (7%) y con placebo (7,2%); pero con mayor frecuencia en pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%) y con placebo. Sin embargo, en aquellos pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes, tratados con empagliflozina, estas fueron de mayor frecuencia.

*Depleción del volumen:* la frecuencia de este secundarismo fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Se ha observado un aumento del mismo, en pacientes mayores de 75 años de edad.

*Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la TFG:* la frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución del TFG fue similar entre empagliflozina y placebo. En estudios, controlados con placebo, se han observado aumentos transitorios de la creatinina. Sin embargo, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del mismo.

*Aumento de los lípidos séricos:* los aumentos de los niveles de lípidos séricos respecto con el 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 observados en el hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente vs. el 0,1% para placebo. Tras la interrupción del tratamiento se pudo observar que el hematocrito regresó al valor inicial.

#### **SOBREDOSIFICACION**

En estudios clínicos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina administradas en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina administradas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no mostraron toxicidad. Se observó que empagliflozina aumenta la excreción urinaria de glucosa, provocando un aumento en el volumen de orina; dicho aumento no dependió de la dosis y fue clínicamente no significativo.

En caso de sobredosis, se debe iniciar 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 consultar a los centros toxicológicos del:

*Hospital Posadas*

(011) 4654-6648 / 4658-7777

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez*

(011) 4962-2247 / 6666

Difoglix se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

#### **PRESENTACION**

##### **Difoglix 10:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

 E10 Comprimidos redondos, de color verde claro, codificados en una cara con la inscripción "E10" y la otra cara lisa.

##### **Difoglix 25:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

 E25 Comprimidos con forma oblonga, de color verde, codificados en una cara con la inscripción "E25" y la otra cara lisa.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

#### **Conservación:**

Mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C.

Proteger de la humedad.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 60.213

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. - Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Septiembre 2024



**Baliarda S.A.**

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000264