



# Edagan Met

## Empagliflozina / Metformina clorhidrato

### Vía oral

### Comprimidos recubiertos

El mecanismo de acción de Empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía metabólica de la insulina, lo que contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia.

Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluyendo el HOMA-beta (Homeostasis Model Assessment-B) y el cociente proinsulina-insulina. Además, la excreción de glucosa por la orina, desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con Empagliflozina se ve acompañada por una ligera diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

Estudios clínicos de Empagliflozina como monoterapia y combinada con Metformina, pioglitazona, una sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina, mostraron que se obtuvieron mejoras clínicamente significativas en la HbA1c, la glucemia en ayunas, el peso corporal y la presión arterial sistólica y diastólica.

Metformina es un antihiperglucemiante perteneciente al grupo de las biguanidas, que disminuye la glucemia basal y postprandial. Metformina no estimula la secreción de insulina y no produce, por lo tanto, hipoglucemia. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción y se considera que podría actuar: 1) disminuyendo la producción hepática de glucosa, por inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis; 2) en el músculo, aumentando la sensibilidad o la cantidad de receptores de la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica; y 3) disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular, a través de su acción sobre la glucógeno-sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa (GLUT) de membrana conocidos hasta el momento.

Se ha informado además que Metformina produce un efecto favorable sobre el metabolismo de los lípidos, independiente de su efecto sobre la glucemia. Administrada en dosis terapéuticas, Metformina disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos plasmáticos.

**Farmacocinética:** Estudios de bioequivalencia (realizados en sujetos sanos), han demostrado que la asociación en monodosis de Empagliflozina/Metformina, en sus concentraciones 5/850 mg, 5/1000 mg, 12,5/850 mg y 12,5/1000 mg, son bioequivalentes a la coadministración de las correspondientes dosis de Empagliflozina y Metformina como comprimidos individuales.

La administración postprandial de 12,5 mg de Empagliflozina /1000 mg de Metformina, mostró una reducción de los valores de Empagliflozina del 9% en el ABC y una reducción de la Cmax del 28%, en comparación con la administración en ayunas. En el caso de Metformina, el ABC se redujo un 12% y la Cmax se redujo un 26% en comparación con la administración en ayunas. El efecto observado de los alimentos, en relación con Empagliflozina y Metformina, no se considera clínicamente significativo. No obstante, dado que se recomienda que Metformina se la administre con las comidas, también se propone que la administración de **Edagan Met** se realice junto a ellas.

**Empagliflozina:** Absorción: Luego de la administración oral de Empagliflozina, la absorción es rápida y la concentración plasmática máxima se alcanza en una Tmax promedio de 1,5 horas. Luego, las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma bifásica, con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El ABC plasmática media, en estado estacionario, y la Cmax, fueron de 1.870 nmol.h y 259 nmol / l con Empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmol.h y 687 nmol / l con Empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de Empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de Empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

La administración de 25 mg 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 en aproximadamente el 16% y la Cmax disminuyó en aproximadamente un 37% en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de la Empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que Empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución, en estado de equilibrio, es de 73,8 litros. La unión a proteínas de Empagliflozina es del 86,2%.

Metabolización: No se detectaron metabolitos importantes de Empagliflozina en el plasma humano y los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónicos (2-, 3- y 6-O glucurónido). La exposición sistémica de cada metabolito fue inferior al 10% del material total relacionado con el fármaco. Estudios *in vivo* sugirieron que la principal vía metabólica de Empagliflozina en humanos, es la glucuronización por las uridas *in*-5-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación: La vida media de eliminación de Empagliflozina es de 12,4 horas. Con una pauta posológica de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas de Empagliflozina en estado estacionario, se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la vida media, en estado estacionario, se observó una acumulación de hasta el 22% con respecto al ABC plasmática. Tras la administración de una solución oral de Empagliflozina a voluntarios sanos, el fármaco se eliminó por las heces (41%) y por orina (54%). La mayor parte del fármaco se recuperó, tanto en las heces como en la orina, en su estado original, sin cambios.

**Poblaciones especiales:** Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, y pacientes con fallo renal/enfermedad renal terminal, el ABC de Empagliflozina, aumentó en aproximadamente el 18%, 20%, 66% y 48% respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de Empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y fallo renal/enfermedad terminal renal, en comparación con los pacientes con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de Empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave, en comparación con los sujetos con una función renal normal. El análisis farmacocinético poblacional demostró que el clearance oral aparente de Empagliflozina, disminuyó con un descenso en la TFG (tasa de filtrado glomerular), dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

No se recomiendan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos farmacocinéticos observados. Insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, según la clasificación Child-Pugh, el ABC de Empagliflozina, aumentó en aproximadamente el 23%, 47%, y 75%, y la Cmax aumentó un 4%, 23% y 48% respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

No se recomienda ningún ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia hepática, en base a los datos farmacocinéticos observados.

Índice de masa corporal: El Índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Empagliflozina, según un análisis farmacocinético poblacional.

Género: El género no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Empagliflozina, según un análisis farmacocinético poblacional. No se requiere ningún ajuste de la dosis en función al género.

Raza: No se requiere ningún ajuste de la dosis en función de la raza. Pacientes de edad avanzada: La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Empagliflozina, según un análisis farmacocinético poblacional. No se requiere ningún ajuste de la dosis de Empagliflozina en esta población.

Población pediátrica: No se han realizado estudios de la cinética de Empagliflozina en esta población.

**Metformina:** Absorción: Tras una dosis por vía oral de Metformina, el Tmax se alcanza a las 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta

de un comprimido de 500 o de 850 mg de clorhidrato de Metformina, es de aproximadamente un 50 – 60% en sujetos sanos. Luego de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20 - 30%.

Tras la administración oral, la absorción de Metformina es saturable e incompleta. Se presume que la farmacocinética de la absorción de Metformina no es lineal.

Con las dosis y los regímenes posológicos recomendados de Metformina, las concentraciones plasmáticas, en estado de equilibrio dinámico, se alcanzan dentro de un lapso de 24 a 48 horas, y por lo general, son inferiores a 1 microgramo / ml. Los niveles plasmáticos máximos de Metformina, no superan los 5 microgramos / ml, ni siquiera con las dosis máximas. La ingesta de alimentos reduce el grado de absorción y disminuye ligeramente la absorción de Metformina. Luego de la administración de 850 mg de Metformina, se observó una concentración plasmática pico de un 40% más baja, una disminución del 25% en el ABC y una prolongación de 35 minutos en el tiempo hasta el pico plasmático. Se desconocen los efectos clínicos de estos densensos.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas de Metformina es insignificante. El volumen de distribución es de 63 a 276 litros.

Metabolización y eliminación: Metformina no sufre ninguna clase de metabolismo en el organismo humano, y se elimina sin cambios en la orina, por filtración glomerular y secreción tubular. En presencia de insuficiencia renal, la depuración renal de Metformina disminuye proporcionalmente con el clearance de creatinina, aumentando la vida media de eliminación y la concentración plasmática. La vida media de eliminación es de 6,5 horas aproximadamente.

**Poblaciones especiales:** Insuficiencia renal: Los datos son escasos en pacientes con insuficiencia renal moderada y no pueden estimarse la exposición sistémica de Metformina en esta población, en comparación con sujetos sanos con función renal conservada.

La dosis se deberá adaptar según la eficacia clínica/tolerabilidad.

Población pediátrica: Datos de dosis únicas: Tras la administración de dosis únicas de 500 mg de Metformina, los pacientes pediátricos mostraron un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Datos de dosis múltiples: Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg de Metformina, dos veces por día, durante 7 días en pacientes pediátricos, la Cmax y el ABC fueron aproximadamente un 33% y un 40% más bajas respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron 500 mg de Metformina, dos veces por día, durante 14 días. Este aspecto tiene relevancia clínica limitada, ya que la dosis se ajusta en forma individual para cada caso en particular en función del control glucémico logrado.

**Posología y forma de administración**
Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml / min):

- La dosis recomendada es de un comprimido dos veces por día. La posología se debe ajustar en base al régimen actual del tratamiento del paciente, a la efectividad y tolerabilidad. La dosis no debe exceder la dosis máxima diaria de 25 mg de Empagliflozina, y sin superar la dosis diaria máxima recomendada de Metformina.

- Aquellos pacientes que no tengan un control adecuado de la glucemia con Metformina sola o en combinación con otras drogas, entre ellas insulina, la dosis inicial recomendada de **Edagan Met**, debe aportar una dosis de 5 mg de Empagliflozina, administrada dos veces por día (dosis diaria total de 10 mg), y una dosis de Metformina similar a la que ya esté recibiendo el paciente. En los casos en que el paciente tolere una dosis diaria total de 10 mg de Empagliflozina, se podrá incrementar la dosis hasta los 25 mg de Empagliflozina.

- Aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con Empagliflozina, deben continuar recibiendo la misma dosis de Empagliflozina.

- Pacientes que pasen de un régimen de Empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de Metformina a **Edagan Met**, deberán recibir la misma dosis diaria de Empagliflozina y de Metformina que ya estaban recibiendo, o la dosis de Metformina más cercana posible a la terapéuticamente adecuada.

- Cuando se administre **Edagan Met** en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, se puede considerar una dosis inferior de estas dos últimas (sulfonilurea o insulina), para reducir el riesgo de hipoglucemias.

**Forma de administración:** **Edagan Met** debe administrarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados a Metformina.

Omisión de dosis: Si el paciente olvida tomar una dosis, esta se debe tomar en cuanto se acuerde el paciente; no se debe tomar una dosis doble el mismo día. Si ese fuera el caso, se deberá omitir la dosis olvidada.

**Poblaciones especiales:** Insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis de **Edagan Met** en pacientes con insuficiencia renal leve. Se debe evaluar la función renal (TFG) antes de iniciar el tratamiento con Metformina, y al menos, una vez al año, a partir de ello. En pacientes con riesgo aumentado de progresión a la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se recomienda evaluar la función renal con una frecuencia mayor (3 a 6 meses).

Dosis de Empagliflozina y Metformina en insuficiencia renal:

TFG ml / min	Metformina	Empagliflozina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según el deterioro de la función renal.	Dosis máxima diaria es de 25 mg. No se requieren ajustes de la dosis.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2000 mg. La dosis inicial es la mitad de la dosis máxima.	No se requieren ajustes de la dosis.
30-44	Dosis máxima diaria es de 1000 mg. La dosis inicial es la mitad de la dosis máxima.	No se requieren ajustes de la dosis.
<30	Contraindicada	No se recomienda el uso de Empagliflozina.

Insuficiencia hepática: No se debe administrar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada: Dado el mecanismo de acción de Empagliflozina, una disminución de la función renal, provocará una reducción de la eficacia de Empagliflozina.

Dado que Metformina se elimina a nivel renal, y los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar una disminución de la función renal, este medicamento se debe utilizar con precaución en esta población. Es necesario monitorear la función renal para ayudar a prevenir una acidosis láctica asociada a Metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada.

En pacientes de 75 años o mayores, se debe tener en cuenta el aumento del riesgo de hipovolemia.

En pacientes de 85 años o mayores, no se recomienda comenzar el tratamiento con Empagliflozina, dada la limitada experiencia terapéutica en esta población.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a Empagliflozina, Metformina, o a cualquiera de los componentes del producto.

- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como, acidosis láctica y/o cetoadicosis diabética).

- Pre-coma diabético.

- Insuficiencia renal severa (TFG <30 ml / min / 1,73m²).

- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, tales como, deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de sustancias de contraste yodadas.



