

## VENTA BAJO RECETA COMPRIIMIDOS RECUBIERTOS VÍA ORAL

# Empaglic® Empagliflozina

**Composición:**  
Cada comprimido recubierto de **Empaglic® 10** contiene:  
Empagliflozina..... 10 mg.  
Excipientes.....c.s.

Cada comprimido recubierto de **Empaglic® 25** contiene:  
Empagliflozina..... 25 mg.  
Excipientes.....c.s.

**Mecanismo de Acción:** Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC<sub>50</sub> de 1,3 nmol) del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa. La empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucorregulador depende de la glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido.

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción de glucosa por la orina aumentó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo continua durante el intervalo de administración de 24 horas. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina se mantuvo al final del periodo de tratamiento de 4 semanas con un promedio de aproximadamente 78 gr/día. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina dio lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

La empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como en posprandiales. El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluido el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-β). Además, la excreción de glucosa por la orina descendieron 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 diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

La empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta la llegada de sodio al túbulo distal. Esto puede influir en diversas funciones fisiológicas tales como, pero no exclusivamente, las siguientes: aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y reducción del riego intrarenal, reducción de la presión y la precarga cardíaca, disminución de la actividad simpática y refuerzo de la tensión parietal del ventrículo izquierdo manifestada por valores inferiores de NT-proBNP y efectos beneficiosos sobre la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica.

### Eficacia clínica y seguridad

**-Diabetes mellitus tipo 2:** Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

En 12 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y con activo, se ha evaluado la eficacia glucorreguladora de empagliflozina en un total de 14.863 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 9.295 recibieron empagliflozina (empagliflozina 10 mg; 4.165 pacientes; empagliflozina 25 mg; 5.130 pacientes). Cinco estudios tuvieron una duración del tratamiento de 24 semanas; las extensiones de estos y otros estudios incluyeron a pacientes expuestos a empagliflozina hasta un máximo de 102 semanas.

El tratamiento con empagliflozina como monoterapia y en combinación con metformina, pioglitazona, una sulfonilurea, inhibidores de la DPP-4 e insulina proporcionó mejoras clínicamente significativas en HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (GPA), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica. Con la administración de empagliflozina 25 mg, una mayor proporción de pacientes logró el objetivo de alcanzar una HbA1c inferior al 7 % y hubo menos pacientes que necesitaron un rescate glucémico en comparación con empagliflozina 10 mg y placebo. Se asoció un nivel basal más alto de HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Además, empagliflozina asociada al tratamiento de referencia redujo la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 enfermedad cardiovascular establecida.

**-Insuficiencia cardíaca:** La empagliflozina fue superior en la reducción del riesgo de la variable primaria compuesta de muerte por causas cardiovasculares o hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo. Además, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de HIC (primera y recurrente) y redujo significativamente la tasa de descenso de la TFGe.

### Populación pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con empagliflozina en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con empagliflozina en todos los grupos de la población pediátrica en la insuficiencia cardíaca.

### Farmacocinética:

**-Absorción:** La farmacocinética de empagliflozina se ha caracterizado extensivamente en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de tmax de 1,5 horas después de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. La AUC plasmática media en estado estacionario en la Cmax de 10 mg y 250 mg fue de 259 nmol/h y 2.500 nmol/h, respectivamente, y de 4.740 nmol.h) y 687 nmol/h con empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina entre los voluntarios sanos y los pacientes con diabetes tipo 2.

La administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición de 1,70 veces superior a empagliflozina 10 mg y de 1,16 veces la Cmax observada en aproximadamente un 37 % en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observó de los alimentos sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que la empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

**-Distribución:** En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el volumen de distribución aparente en estado estacionario fue de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral de empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37 % y la unión a proteínas plasmáticas del 68 %.

**-Biotransformación:** 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 glucurónico). La exposición sistémica de cada metabolito fue inferior al 10 % del material total relacionado con el fármaco. Los estudios in vitro sugirieron que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las unidas 5'-diftos-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A4 y UGT1A9.

**-Eliminación:** En base al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina era de 12,4 horas y que el aclaramiento oral aparente era de 10,6 l/hora. Las variabilidades interindividual y residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con una pauta fisiológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la semivida, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22 % con respecto a la dosis. Tras la administración de una dosis única de 10 mg de empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó por las heces (41 %) y la orina (54 %). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco que se recuperó en las heces fue el fármaco original sin cambios y aproximadamente el 17 % de la radioactividad relacionada con el fármaco excretado por la orina fue el fármaco original sin cambios.

### Populaciones especiales

**-Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe <30 - <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con insuficiencia renal terminal (ERT), el AUC 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/ERT 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 aclaramiento oral aparente de empagliflozina disminuía con un descenso en la TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco.

**-Insuficiencia hepática:** En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave según la clasificación Child-Pugh, el AUC de la empagliflozina aumentó en aproximadamente el 23 %, 37 %, y 75 % y la Cmax aumentó en el 4 %, 23 % y 48 % respectivamente en comparación con los sujetos con función hepática normal.

**-Índice de masa corporal:** El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en los resultados de los ensayos con empagliflozina. En este análisis, se estimó que el AUC era un 5,82, 10,4 y 17,3 % inferior en sujetos con un IMC de 30, 35 y 45 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, en comparación con sujetos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

**-Sexo:** El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional.

**-Raza:** En el análisis farmacocinético poblacional, se estimó que el AUC era un 13,5 % más alta en asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup> en comparación con los no asiáticos con un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

**-Pacientes de edad avanzada:** La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina según un análisis farmacocinético poblacional.

**-Población pediátrica:** Un estudio pediátrico de fase I examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de la empagliflozina (5 mg, 10 mg y 25 mg) en niños y adolescentes de 2-10 a <18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas concordaban con los datos de los ensayos en adultos.

### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano.

En estudios de toxicidad a largo plazo con roedores y perros, se observaron signos de toxicidad a exposiciones iguales o superiores a 10 veces la dosis clínica de empagliflozina. La mayor parte de las toxicidades se atribuyeron a efectos secundarios relacionados con pérdida de peso corporal y cambios en los ruidos y desequilibrios electrolíticos, incluida la disminución del peso y la grasa corporal, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de los niveles de glucosa sérica y aumentos en otros parámetros séricos que reflejan el aumento del metabolismo de las proteínas y la gluconeogénesis, cambios urinarios como la poliuria y la glucosuria y cambios microscópicos, incluida la mineralización en el riñón y en algunos tejidos blandos y vasculares.

Las evidencias microscópicas de los efectos de una farmacología exagerada en el riñón que se observó en los estudios preclínicos se replicaron en pacientes con insuficiencia hepática grave a aproximadamente 4 veces la exposición del AUC clínica de la empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

**-Empagliflozina no es genotóxica:** En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra hasta la dosis máxima de 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 72 veces la exposición clínica máxima del AUC a empagliflozina. En las ratas macho, a las dosis más altas se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas relacionadas con el tratamiento (hemangiomas) del ganglio linfático mesentérico, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 28 veces la exposición clínica máxima de empagliflozina. Se observaron tumores ocultos interales en los testículos de una mayor incidencia en ratas a 300 mg/kg/día o más, pero a no 100 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 18 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Ambos tumores son frecuentes en ratas, pero es improbable que sean relevantes en los humanos.

Empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones hembra a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 62 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Empagliflozina indujo tumores renales en ratones macho a dosis de 1.000 mg/kg/día, pero a una dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 10 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. El modo de acción de estos tumores depende de la predisposición natural del ratón macho a presentar una patología renal y una vía metabólica que no refleja la de los humanos. Los tumores renales de los ratones macho no se consideran relevantes para los humanos. A exposiciones sustancialmente superiores a la exposición en humanos después de dosis terapéuticas, empagliflozina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. La administración de empagliflozina durante el periodo de aproximadamente 10 días antes de la exposición a la madre, empagliflozina también provocó que los huesos de las extremidades de la ratas se doblasen, así como un aumento de la muerte embrionetal en el conejo. En estudios de la toxicidad prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso de la descendencia a exposiciones materns de aproximadamente 4 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Dicho efecto no se observó a la exposición sistémica igual a la máxima exposición clínica a la empagliflozina. La relevancia de este hallazgo para los humanos no está clara. En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, cuando se administró empagliflozina desde el día 21 postnatal hasta el día 90 postnatal, se observó una dilatación pélvica y de los tubulos renales, no adversos y de mínima a leve, en ratas jóvenes solo a 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes tras un periodo de recuperación de 13 semanas sin fármaco.

### Indicaciones:

**-Diabetes mellitus tipo 2:** Empagliflozina está indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociada a dietas y ejercicio.

**-Monoterapia** cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia.

**-Añadido a otros medicamentos** para el tratamiento de la diabetes.

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

### 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 ≥60 ml/min<sup>2</sup>, 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 recomendada es de 25 mg.

**-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. 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.

**Populaciones 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<sup>2</sup>, 73 m<sup>2</sup>. Debido a que la eficacia hipoglucémica 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 antihiperlipucemiantes.

*Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis.*

| Indicación  | TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o CrCl (ml/min) | Dosis diaria total   |
|---|--|--|
|   | ≥60  | Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. En pacientes que toleen 10 mg de empagliflozina y requieren un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg de empagliflozina. |
| Diabetes mellitus tipo 2                                    | 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 no están tomando.  |
|   | De 30 a <45b                                       | Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya no están tomando.  |
|   | <30  | No se recomienda la empagliflozina.  |
| Insuficiencia cardíaca (con o sin diabetes mellitus tipo 2) | ≥20  | Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda la empagliflozina.   |
|   | <20  | Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda la empagliflozina.   |

<sup>a</sup>Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

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 30 ml/min<sup>2</sup>/73 m<sup>2</sup> o 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.

**-Insuficiencia hepática:** No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

**-Pacientes de edad avanzada:** No se 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.

**-Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

**Modo de Uso:** Los comprimidos deben tomarse por vía oral. Deben tragarse enteros con agua, independientemente o no de los alimentos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.

### Reacciones Adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

**-Diabetes mellitus tipo 2:** Se incluyeron un total de 15.562 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina de los cuales, 10.044 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.

**-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 agudosa 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 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.

*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                 |
|---|---|---------------|------------------------|--|---------------------------|
| Infecciones e infestaciones                   | Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>a</sup> Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y uretritis) |               |                        | Fascitis necrotizante del pie (gangrena de Fournier)   |                           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición  | Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)  | Sed           | Cetoacidosis diabética |  |                           |
| Trastornos gastrointestinales                 |   | Estruñimiento |                        |  |                           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Prurito (generalizado) Eritema  |               | Urticaria Angioedema   |  |                           |
| Trastornos vasculares                         | Hipovolemia <sup>a</sup>  |               |                        |  |                           |
| Trastornos renales y urinarios                | Aumento de la micción <sup>b</sup>  |               | Disuria                | Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtrado glomerular <sup>c</sup> Aumento del metabolismo <sup>d</sup> | Neftis tubulointersticial |
| Exploraciones complementarias                 | Aumento de los líquidos en suero  |               |                        |  |                           |

<sup>a</sup>Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

#### 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 requieren asistencia):** No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en combinación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento

de acción a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empaglifozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empaglifozina 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 (empaglifozina 10 mg 0%, empaglifozina 25mg 1.3%, placebo 0% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando se usó empaglifozina 10 mg 0%, empaglifozina 25 mg 0.9%, placebo 0.5 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 (empaglifozina 10 mg 0.5 %, empaglifozina 25 mg 0.5 %, placebo 0.5 durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empaglifozina 10 mg 1.6 %, empaglifozina 25 mg 0.5 %, placebo 1.6 durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPOWER, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empaglifozina y con placebo con respecto al tratamiento de adición a la insulina (empaglifozina 10 mg 2.2%; placebo 1.9%).

**-Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, bacterias 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 empaglifozina (empaglifozina 10 mg: 4.0 %, empaglifozina 25 mg: 3.9 %) en comparación con placebo (1.0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empaglifozina 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 EMPOWER, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacientes con diabetes mellitus (empaglifozina 10 mg: 2.3 %; placebo: 0.8 %) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empaglifozina 10 mg: 1.7 %; placebo: 0.7 %) cuando recibieron tratamiento con empaglifozina en comparación con el placebo.

**-Aumento de la micción:** El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquilia, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empaglifozina (empaglifozina 10 mg 3.5 %, empaglifozina 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 empaglifozina (<1 %). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPOWER, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empaglifozina y con placebo (empaglifozina 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 empaglifozina 25 mg y con placebo (7.0 % y 7.2 %) y mayor con empaglifozina 10 mg (8.8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empaglifozina 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 empaglifozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empaglifozina 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 empaglifozina (empaglifozina 10 mg: 0.6 %, empaglifozina 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 empaglifozina 10 mg (2.3 %) o empaglifozina 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 empaglifozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empaglifozina 10 mg 0.6 %, empaglifozina 25 mg 0.1 %, placebo 0.5 %; disminución de tasa de la filtración glomerular: empaglifozina 10 mg 0.1 %, empaglifozina 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 empaglifozina 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 empaglifozina 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 homeostáticos agudos.

**-Aumento de los lípidos séricos:** Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empaglifozina 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 10.6 % 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 empaglifozina 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 período de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento.

**-Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Este medicamento se encuentra bajo Farmacovigilancia Intensiva. Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: [farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py](mailto:farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py)

#### Precauciones y Advertencias:

**-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 empaglifozina. 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 mayor probabilidad en dosis mayores de empaglifozina.

El riesgo de cetoacidosis se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, fiebre, 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 empaglifozina 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 empaglifozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean menores de 1 mmol/L o cuando la insulina se haya iniciado o se haya aumentado. Antes de iniciar empaglifozina, 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 cuya dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores niveles 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.

Empaglifozina 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 equivalente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empaglifozina 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 empaglifozina está limitada a 10 mg. No se recomienda el tratamiento con empaglifozina 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 empaglifozina en pacientes con una TFGe <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La empaglifozina 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.

**Monitorización de la función renal:** Se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación:

-Antes de iniciar el tratamiento con empaglifozina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año en pacientes con diabetes tipo 2 y 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 empaglifozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empaglifozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

-Pacientes de edad avanzada: El efecto de la empaglifozina 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. 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 urosepsis en pacientes tratados con empaglifozina. En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empaglifozina.

**-Fascitis necrosante del pie (gangrena de Fournier):** Se han notificado casos de fascitis necrosante del pie (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 para la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir empaglifozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

**-Amputaciones:** Se han observado un mayor 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 otros 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 empaglifozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empaglifozina y la lesión hepática.

**-Aumento del hematocrito:** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empaglifozina.

**-Enfermedad renal crónica:** Se dispone de experiencia con la empaglifozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con y sin albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empaglifozina.

**-Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo:** No se ha estudiado específicamente a pacientes con enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo. Por consiguiente, no se ha establecido la relación causal.

**-Análisis de orina:** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando empaglifozina presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

**-Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglicolato (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.

**Advertencia sobre excipientes**

**-Uso durante el embarazo y la lactancia**

**-Embarazo:** No hay datos sobre el uso de empaglifozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empaglifozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo.

**-Lactancia:** No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empaglifozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que la empaglifozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Empaglifozina no debe utilizarse durante la lactancia.

**-Fertilidad:** No se han realizado estudios sobre el efecto de empaglifozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

**-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de empaglifozina 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 sintomática y utilizar máquinas, sobre todo cuando empaglifozina se use en combinación con una sulfonilurea y/o insulina.

**Restricciones de Uso:** Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y renal, pancreatitis, trastorno que den lugar a una ingesta restringida de alimentos, deshidratación grave, cirugía, abuso de alcohol, infecciones complicadas del tracto urinario, enfermedad cardiovascular, y en pacientes de edad

#### Interacciones:

**Interacciones farmacodinámicas**

**-Diuréticos:** Empaglifozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

**-Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** La insulina y los esteroideos 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 empaglifozina.

**Interacciones farmacocinéticas**

**-Efectos de otros medicamentos sobre la empaglifozina:** Los datos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empaglifozina en humanos es la glucuronidación por los UGTs 5'-diisofloglucuroniltransferasas (UGT1A1 y UGT1A3) y el SGLT2. La empaglifozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OAT2. La empaglifozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La administración conjunta de empaglifozina 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 empaglifozina 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 empaglifozina. 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 empaglifozina es adecuada.

Un estudio de interacción con genfibrozil, un inhibidor in vitro de los transportadores OAT3 y OATP1B1, mostró que la administración conjunta de empaglifozina con genfibrozil aumentó en un 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/B3 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 empaglifozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

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

Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de la empaglifozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glibemiprida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamil, ramipril, simvastatina, torsemida e hidroclorotiazida.

**-Efectos de la empaglifozina sobre otros medicamentos:** La empaglifozina 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 empaglifozina. Derive al paciente al médico que le prescribió el litio para que lo monitorice la concentración sérica de litio. En base a los estudios in vitro, la empaglifozina no inhibe, inactiva ni induce las isofomas del CYP450. La empaglifozina 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 isofomas del CYP450 y de la UGT con empaglifozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma concomitante.

La empaglifozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios in vitro, se considera improbable que la empaglifozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empaglifozina 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 empaglifozina no inhibe in vitro a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3. Los estudios de interacciones 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 empaglifozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glibemiprida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

#### Sobredosis:

**-Sintomas:** En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empaglifozina en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empaglifozina en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La empaglifozina 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 empaglifozina mediante hemodíalisis. Ante la eventualidad de una ingestión accidental de este producto, se debe acudir al hospital más cercano o comunicarse al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral Santos y Teodoro S. Mongelós, Tel.: (595-21)220 418.

**Presentación:** Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).**

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



**ETICOS®**

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Allio Galleff N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya y Tel.: (595-21) 521 930 (R.A.)

[laboeticos@eticos.com.py](mailto:laboeticos@eticos.com.py) y [www.eticos.com.py](http://www.eticos.com.py)

D.T.: F.O. Rosario Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAVISIA.

