SAGLOX® MET 5/850

EMPAGLIFLOZINA 5,000 mg/ COMPRIMIDOS
METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg RECUBIERTOS

SAGLOX® MET 5/1000

EMPAGLIFLOZINA 5,000 mg/ COMPRIMIDOS
METFORMINA CLORHIDRATO 1000,00 mg RECUBIERTOS

SAGLOX® MET 12,5/850

EMPAGLIFLOZINA 12,500 mg/ COMPRIMIDOS
METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg RECUBIERTOS

SAGLOX® MET 12,5/1000

EMPAGLIFLOZINA 12,500 mg/ COMPRIMIDOS
METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Industria Argentina

FORMULA

SAGLOX MET 5/850:
Cada comprimido recubierto contiene: Empaglifloza 5,000 mg, Metformina Clorhidrato 850,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 339,500 mg, povidona 30,000 mg, croscarmelosa sódica 20,000 mg, estearato de magnesio 23,000 mg, opadry II blanco 38,000 mg, opadry II blanco 12,000 mg, opadry II blanco 19,000 mg, opadry II blanco 29,000 mg, polietilenglicol 3000 8,0999 mg, talco 5,9126 mg, ácido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,050 mg.

SAGLOX MET 5/1000:
Cada comprimido recubierto contiene: Empaglifloza 5,000 mg, Metformina Clorhidrato 1000,00 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 231,000 mg, copovidona 92,500 mg, croscarmelosa sódica 20,000 mg, estearato de magnesio 23,000 mg, opadry II blanco 38,000 mg, opadry II blanco 12,000 mg, opadry II blanco 19,000 mg, opadry II blanco 29,000 mg, polietilenglicol 3000 9,21625 mg, talco 6,7625 mg, ácido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,050 mg.

SAGLOX MET 12,5/850
Cada comprimido recubierto contiene: Empaglifloza 12,500 mg, Metformina Clorhidrato 850,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 332,500 mg, copovidona 15,000 mg, croscarmelosa sódica 20,000 mg, estearato de magnesio 23,000 mg, talco 30,000 mg, opadry II blanco 38,000 mg, opadry II blanco 12,000 mg, opadry II blanco 19,000 mg, opadry II blanco 29,000 mg, polietilenglicol 3000 8,0999 mg, talco 5,9126 mg, ácido de hierro (CI N° 77491) 0,050 mg, ácido de hierro (CI N° 77492) 0,050 mg.

SAGLOX MET 12,5/1000
Cada comprimido recubierto contiene: Empaglifloza 12,500 mg, Metformina Clorhidrato 1000,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 231,000 mg, copovidona 92,500 mg, croscarmelosa sódica 20,000 mg, estearato de magnesio 23,000 mg, talco 6,7625 mg, opadry II blanco 38,000 mg, opadry II blanco 12,000 mg, opadry II blanco 19,000 mg, opadry II blanco 29,000 mg, polietilenglicol 3000 9,21625 mg, talco 6,7625 mg, ácido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,050 mg, ácido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,050 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Drogas hipoglucemiantes. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.
CÓDIGO ATC: A10BD07.

INDICACIONES

SAGLOX MET está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:
•Cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulte adecuado.
•En los casos en los que el control glucémico con la dosis máxima tolerada de metformina sola
•En los casos en los que el control glucémico con empagliflozina o metformina en combinación con otros medicamentos antidiabéticos no sea adecuado.
•Que ya estén recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como componentes de comprimidos de dosis separadas.

Prevención de eventos cardiovasculares:
SAGLOX MET está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida para reducir el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular de empagliflozina para reduce el riesgo de:
•Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular.
•Muerte cardiovascular o hospitalización por insuficiencia cardíaca.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Empagliflozina: inhibidor del sodio-glucosa competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT2 (transportador sodio-glucosa 2) del riñón, por ser el valor de C_{50} de 2,5 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT 1 humano (C_{50} de 8278 nM), responsable de la absorción de la glucosa en el intestino delgado. Empagliflozina no es un inhibidor selectivo del resto de los transportadores de glucosas (SGLUT) responsables de la absorción de la glucosa en los tejidos periféricos.
La expresión del SGLT2 está restringida a los riñones, mientras que en otros tejidos se transportador está ausente o su expresión es muy baja. Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de la glucosa del líquido tubular filtrado en los riñones sanguíneos. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y hiperglucemia, la capacidad de glucosa se filtra y se reabsorbe es mayor.
Empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la reducción de reabsorción de glucosa renal. La cantidad de glucosa reabsorbida en el riñón es igual a la carga de glucosa filtrada menos la glucosa excretada. La inhibición del SGLT2 en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia aumenta la cantidad de glucosa excretada en la orina.
El efecto de empagliflozina en la cantidad de glucosa excretada en la orina es dependiente de la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante el intervalo de 24 horas de dosificación, lo que permite una inhibición del transporte de glucosa en el riñón durante el intervalo de 24 horas, que es el tiempo de eliminación de empagliflozina. La cantidad de glucosa excretada en la orina tras la dosis de empagliflozina aumenta con la reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en los pacientes con DMT2. Empagliflozina inhibe la reabsorción de glucosa filtrada en los riñones de pacientes con diabetes.
El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía metabólica de insulina, y esto contribuye a que el riesgo de hipoglucemia sea menor en comparación con otros.
Se observó una respuesta de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluyendo el índice de proinsulina/insulina en ayuno, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sanos. Además, la excreción de glucosa urinaria desencadena un fenómeno de pérdida de calorías que conlleva a la reducción de peso corporal en pacientes.
Empagliflozina con la metformina ha demostrado una significativa reducción de los glucemia en ayuno, con una reducción moderada y sostenida de la presión arterial.
La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucémicos, que reduce los niveles de glucosa basal y postprandial. Ejerce su actividad farmacológica de la siguiente manera:
1) Disminuyendo la producción de glucosa en el hígado.
2) Disminuyendo la absorción de glucosa en el intestino.
3) Mejorando la sensibilidad a la insulina, lo cual ocasiona un aumento de la captación periférica y utilización de glucosa.
4) Retardo de la absorción intestinal de la glucosa.
5) Estimulando la síntesis intracelular de glucógeno interactuando a través de la acción de la glucogenasa sintetasa.
El clorhidrato de metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT) conocidos hasta el presente.
El efecto de la metformina en la acción de la insulina sobre la glucemia en ayuno, tanto de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas, con liberación sostenida de metformina en ensayos clínicos a largo plazo, el clorhidrato de metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
Empagliflozina
La empagliflozina de empagliflozina ha sido amplíamente caracterizada en voluntarios sanos y pacientes con DMT2. Tras la administración oral, la empagliflozina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en una mediana de tiempo hasta la primera dosis de empagliflozina y se mantiene durante el intervalo de 24 horas de dosificación, con niveles de empagliflozina en un alto nivel, lo que indica rápida y una base terminal relativamente lenta. Los valores plasmáticos medios en estado estacionario de empagliflozina 10 mg, 25 mg y 25 mg (AUC y C_{max}) son 1687 ng·h/ml y 687 ng/ml, respectivamente.
La empagliflozina 10 mg y 4740 nmol·h/L y 687 nmol/L, con empagliflozina 25 mg una vez al día, no se observan cambios significativos en la farmacocinética de empagliflozina en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La absorción de dosis de empagliflozina fueron similares a aquellos del estado de equilibrio dosificado, lo que indica que la farmacocinética de empagliflozina fueron similares a aquellos del estado de equilibrio dosificado, lo que indica que la farmacocinética de empagliflozina no se ve afectada por el tiempo. La farmacocinética de empagliflozina no se considera clínicamente relevante, con lo que la empagliflozina puede tomarse independiente de la ingesta de alimentos.
Distribución
El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dominante es estimado en 73,8 L, lo que indica que empagliflozina se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. Se estima que la unión de empagliflozina a proteínas séricas, a predominantemente en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 86,8% y el índice de sangre/plasma es aproximadamente 0,57.
Metabolismo y eliminación
No se identificó ningún metabolito mayor de la empagliflozina en el plasma humano. La empagliflozina se metabolizó fundamentalmente en glucuronosa (glucuronosa 2-O-, 3-O- y 6-O-). La exposición sistémica de cada metabolito fue menos del 10% de la dosis de empagliflozina y no se consideran clínicamente.
Empagliflozina se metabolizó en gran medida en el hígado, con la eliminación en los seres humanos en la glucuronidación a través de las unidades 1-O-dióxido-glucuronosa mayoritarias (UGT1A3 y UGT2B7 y UGT1A9 y UGT2B7).
Excreción
La vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina se estimó en un 10,3 h, con un aclaramiento sistémico de 10,6 L/h a partir de 73,8 L en la fase de distribución de farmacocinética poblacional. Las variabilidades interindividuales y residuales de la dosis de empagliflozina fueron del 42% y del 29%, respectivamente. La farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo que la empagliflozina puede tomarse independiente de la ingesta de alimentos.
Distribución
El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dominante es estimado en 73,8 L, lo que indica que empagliflozina se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. Se estima que la unión de empagliflozina a proteínas séricas, a predominantemente en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 86,8% y el índice de sangre/plasma es aproximadamente 0,57.
Metabolismo y eliminación
No se identificó ningún metabolito mayor de la empagliflozina en el plasma humano. La empagliflozina se metabolizó fundamentalmente en glucuronosa (glucuronosa 2-O-, 3-O- y 6-O-). La exposición sistémica de cada metabolito fue menos del 10% de la dosis de empagliflozina y no se consideran clínicamente.
Empagliflozina se metabolizó en gran medida en el hígado, con la eliminación en los seres humanos en la glucuronidación a través de las unidades 1-dióxido-glucuronosa mayoritarias (UGT1A3 y UGT2B7 y UGT1A9 y UGT2B7).
Excreción
La vida media de eliminación terminal aparente de la empagliflozina se estimó en un 10,3 h, con un aclaramiento sistémico de 10,6 L/h a partir de 73,8 L en la fase de farmacocinética poblacional. Las variabilidades interindividuales y residuales de la dosis de empagliflozina fueron del 42% y del 29%, respectivamente. La farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, con lo que la empagliflozina puede tomarse independiente de la ingesta de alimentos.
Distribución
El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio dominante es estimado en 73,8 L, lo que indica que empagliflozina se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. Se estima que la unión de empagliflozina a proteínas séricas, a predominantemente en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 86,8% y el índice de sangre/plasma es aproximadamente 0,57.
Metabolismo y eliminación
No se identificó ningún metabolito mayor de la empagliflozina en el plasma humano. La empagliflozina se metabolizó fundamentalmente en glucuronosa (glucuronosa 2-O-, 3-O- y 6-O-). La exposición sistémica de cada metabolito fue menos del 10% de la dosis de empagliflozina y no se consideran clínicamente.
Empagliflozina se metabolizó en gran medida en el hígado, con la eliminación en los seres humanos en la glucuronidación a través de las unidades 1-dióxido-glucuronosa mayoritarias (UGT1A3 y UGT2B7 y UGT1A9 y UGT2B7).
Distribución
La metformina se distribuye rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. La unión a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se distribuye en los eritrocitos. La distribución de la metformina es saturable a dosis terapéuticas habituales. La metformina se excreta en la orina en forma inalterada tanto en el ser humano como en el animal. La metformina no se elimina por vía biliaria y no se excreta en forma inalterada para ser eliminada en las heces.
Metabolismo y eliminación
La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. No se conocen los efectos de la metformina en la fertilidad humana.
Los datos farmacocinéticos de metformina en animales han indicado la secreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **SAGLOX MET**.

FERTILIDAD

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de **SAGLOX MET** si sus componentes individuales en la fertilidad en seres humanos.
Los estudios en animales no han mostrado efectos nocivos directos o indirectos en la fertilidad en ratas.

Uso en Pediatría

Este medicamento no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información de estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

La influencia de **SAGLOX MET** sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las dietas prescriptas para evitar la hipoglucemia, que es un efecto secundario de empagliflozina. Por lo que conducir **SAGLOX MET** no se contraindica con una sulfonilurea y/o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con la empagliflozina en combinación con metformina fue la micosis genital, en el cual frecuencia fue **Tabla:** Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios clínicos controlados con placebo y en estudio de seguridad cardiovascular a largo plazo con placebo de empagliflozina en la tabla. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **SAGLOX MET**.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina y metformina	Empagliflozina
	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Micosis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[1]	La otras infecciones de las vías urinarias[1] (incluso pielonefritis y cistitis)[1]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[2]	Sed[2]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de la absorción de vitamina B12 [3]	
Trastornos hepatobiliares	Valores anormales en las pruebas de función hepática[4]	
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto[5]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito[6]	
	Erupción cutánea[6]	
	Urticaria[6]	
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción[7]	
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Sed[7]	
Parámetros de Laboratorio	Disminución de la tasa de filtración glomerular[8]	
	Aumento de los niveles de hormona paratiroidea en sangre[8]	
	Aumento de hematocrito[8]	
	Aumento de lípidos plasmáticos[8]	

1 Ver las subcuestiones siguientes para obtener información adicional.
2 Reacciones adversas identificadas de la farmacovigilancia.
3 Disminución de la absorción de vitamina B12 con niveles previos para la UE.
4 El tratamiento pueden producir cambios en los valores de pruebas de función hepática, absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa, y alteración del olfato.
5 Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de apetito ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.
6 Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Descripción de ciertas reacciones adversas seleccionadas.

Las frecuencias que se indican a continuación se calculan para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan empagliflozina y metformina, y al menos una vez al año. Los pacientes con un aumento del riesgo de acidosis láctica deben ser evaluados con más frecuencia de lo que está evaluada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Tabla: Posología para pacientes con insuficiencia renal[1]

TFGa mL/min	Metformina	Empagliflozina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg[2]. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis diaria máxima es de 25 mg. No se requiere un ajuste de la dosis.
45-59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg[2]. La mitad de la dosis diaria máxima es de 1000 mg.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30-44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg[2]. La mitad de la dosis máxima es de 500 mg.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	La dosis de metformina está contraindicada.	No se recomienda el uso de empagliflozina.

*Si no se dispone de la dosis adecuada de **SAGLOX MET** se deben utilizar los monocomponentes individuales o por la combinación de dosis fija.

Insuficiencia hepática
Los pacientes con hepatopatía se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada
Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provoca una reducción de la eficacia de la empagliflozina. Como la metformina se excreta por el riñón, los pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal tienden a presentar una disminución de la función renal. **SAGLOX MET** se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada. En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta la posibilidad de que la función renal sea "normal" para los estándares de edad avanzada. En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta la posibilidad de que la función renal sea "normal" para los estándares de edad avanzada. En pacientes de 75 años de edad o mayores, no se debe iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se debe iniciar el tratamiento con empagliflozina.

Dosis orales
Para iniciar el tratamiento una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no tome dos dosis al mismo día. Siga tomando la dosis normal. Si sea fiera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Potasio pediátrico
Los pacientes que utilicen el uso de **SAGLOX MET** en niños y adolescentes menores de 18 años, no se recomienda el uso de **SAGLOX MET** en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

•Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
•Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
•Coma diabético
•Insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min y TFGe <30ml/min/1,73m²), debido al componente metformina.
•Afecciones agudas que ejercerían el efecto en función renal, como: deshidratación, infecciones graves, choque, administración intravascular de medios de contraste yodados que puede provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda, o empeoramiento de afección crónica), insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria crónica, infarto de miocardio, shock.
•Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

ADVERTENCIAS

Información para el paciente
SAGLOX MET no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética
Se han producido casos raros de cetoacidosis diabética (CAD); incluidos casos graves y mortales, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con empagliflozina del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación de la enfermedad no fue típica, con niveles de glucosa en sangre que no superaban los 250 mg/dl, por ello se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca CAD puede con muy probabilidad con dosis muy elevadas de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética debe considerarse en aquellos casos de aparición de signos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, inusual fatiga o somnolencia. Los pacientes deben ser objeto de una investigación para detectar cetoacidosis en aquellos casos en los que aparezcan síntomas indeterminados del mal glucosa en sangre.
Se ha notificado que el riesgo de cetoacidosis diabética CAD, al tratamiento con empagliflozina, puede estar aumentado en los siguientes casos:
Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades graves. Se prefiere la dieta de los enfermos controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cetonas en sangre y en orina. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca cetoacidosis diabética en aquellos casos en los que los niveles de cetonas no sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.
Se debe considerar la posibilidad de cetoacidosis en antecedentes del paciente que presenten una posible razón.
Los pacientes que tienen un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con bajo nivel de producción de insulina, pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de cetoacidosis diabética. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca cetoacidosis diabética en aquellos casos en los que los pacientes hayan sido sometidos recientes a cirugías mayores o sufran enfermedades graves, pacientes que sufren de deshidratación, pacientes que toman dietas bajas en carbohidratos o pacientes que toman dosis de empagliflozina inferiores a las recomendadas.
Se debe interrumpir el tratamiento con empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1; no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Hipoglucemia
La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce ocasionalmente en caso de acumulación de metformina. La acidosis láctica se caracteriza por niveles de lactato en sangre elevados, un desequilibrio electrolítico y un aumento del pH, y se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal o incremento el riesgo de acidosis láctica.
En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos), debe o reducción de la ingesta de líquidos, se recomienda temporalmente la suspensión de toma temporal y el ajuste posterior de la dosis.
El uso de medicamentos que pueden alterar de manera aguda la función renal (como

antihipertensivos, diuréticos y AINE) se debe iniciar con precaución en los pacientes que reciben metformina.
Otros factores de riesgo de acidosis láctica son: diabetes mellitus mal controlada, cetosis, insuficiencia hepática, a diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia tisular, como el accidentes cerebrovasculares que puedan causar acidosis láctica.
Se debe tener en cuenta el riesgo de acidosis láctica en aquellos casos en los que aparezcan los acidosis láctica.
La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia y hipotermia, seguidos de coma. Se deben tener en cuenta los síntomas de la presencia de acidosis, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.
Los pacientes con trastornos de laboratorio son descenso de los valores de pH sangíneos (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/L), aumento del anion gap y aumento del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar insuficiencia renal, que predispone a la acidosis láctica y puede causar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad o en el momento de la exploración por imagen, en el momento de la realización, y deben deserse transcurrir como mínimo 48 horas antes de la exploración. Se debe reevaluar la función renal y comenzar el tratamiento con metformina.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada "gangrena de Fournier"), en hombres y mujeres con diabetes que toman inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. Se trata de una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados notificados se encuentran la hospitalización, la cirugía y la muerte.
Se debe valorar el estado de los pacientes que presenten necrotizante en aquellos pacientes con **SAGLOX MET** que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o perineal, acompañados de fiebre o malestar general. Se debe valorar el estado de los pacientes que presenten necrotizante en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a una intervención quirúrgica o que estén recibiendo un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido necrótico).

Función renal
Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.
Se evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. **SAGLOX MET** no es recomendado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que afecten la función renal.

Función cardíaca
Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse **SAGLOX MET** con el fin de controlar la diabetes de acuerdo a los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca.
En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de **SAGLOX MET** está contraindicado debido a los factores de riesgo de acidosis láctica.

Lesión hepática
Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de deplezion de volumen, por lo tanto, **SAGLOX MET** debe prescribirse con precaución en pacientes de edad avanzada que reciben empagliflozina. Se debe tener en cuenta el riesgo de deplezion de volumen en aquellos pacientes de edad avanzada. En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia a disminuir la función renal, debe ajustarse la dosis de metformina en base a la función renal. Se debe evaluar periódicamente la función renal en pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento con **SAGLOX MET**.

Uso en pacientes con riesgo de deplezion de volumen
Debido a la actividad farmacológica de **SAGLOX MET** con SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la empagliflozina puede producir una disminución del volumen del líquido extracelular. Por lo tanto, debe tener precaución en los pacientes en los cuales un descenso en el volumen del líquido extracelular de empagliflozina podría suponer riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular concluida, pacientes en tratamiento con diuréticos, pacientes con antecedentes de hipotensión arterial, o pacientes de edad avanzada.
En el caso de patologías que puedan conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedades gastrointestinales), se recomienda una evaluación del estado del volumen (p. ej., exploración física, mediciones de la presión arterial, pruebas de laboratorio incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias
En los estudios controlados, doble ciego, controlados con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la tasa de infecciones de las vías urinarias informadas como eventos adversos, el evento adverso más frecuente en pacientes tratados con empagliflozina 10 mg de metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina (5,9% y 4,4%, respectivamente).
Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias en pacientes tratados con empagliflozina, incluyendo casos de pielonefritis y sepsis. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía
SAGLOX MET debe interrumpirse al momento de la realización de una cirugía con anestesia general, bajo raquianestesia o bloqueo epidural. La reinicio tratamiento debe ser hasta transcurrido un mínimo de 48 horas después de cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que la función renal sea estable y no haya deplezion que es estable.

Insuficiencia cardíaca
La insuficiencia de la clase I-III de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, el 10,1% de los pacientes con insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con el efecto observado en el total del ensayo.

Análisis de orina
Debido a los efectos de los diuréticos, los pacientes que están tomando **SAGLOX MET** presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

Anticuerpos monoclonales
Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores en ensayos clínicos de empagliflozina, principalmente en pacientes con DMT2 que son otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando sean tratados con medicamentos antihipertensivos, y en aquellos con concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar ajuste de la dosis antihipertensiva, que es los inhibidores y inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

Embarazo
No hay datos sobre el uso de este medicamento o de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales mostraron que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la fase de la gestación en un grado bajo limitado, y no tiene efecto directo o indirecto sobre el feto. Se desconoce el riesgo potencial para desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales realizados en ratones no han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal. Debido también suponen un riesgo para el feto, no se debe utilizar empagliflozina durante el tercer trimestre de embarazo. Los estudios realizados en animales con la combinación de empagliflozina y metformina con metformina en monoterapia solo han mostrado toxicidad fetal/embrionaria con dosis muy elevadas.
Cuando la paciente planee quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda el control de los niveles de glucosa en sangre y el empleo de insulina. Si la paciente quiere quedarse embarazada o piensa que ha quedado embarazada, los valores normales para dimanar el riesgo de malformaciones fetales asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia
La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. No se conocen los efectos de la metformina en la fertilidad humana.
Los datos farmacocinéticos de metformina en animales han indicado la secreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **SAGLOX MET**.

Fertilidad
No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de **SAGLOX MET** si sus componentes individuales en la fertilidad en seres humanos.
Los estudios en animales no han mostrado efectos nocivos directos o indirectos en la fertilidad en ratas.

Uso en Pediatría
Este medicamento no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información de estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria
La influencia de **SAGLOX MET** sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las dietas prescriptas para evitar la hipoglucemia, que es un efecto secundario de empagliflozina. Por lo que conducir **SAGLOX MET** no se contraindica con una sulfonilurea y/o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con la empagliflozina en combinación con metformina fue la micosis genital, en el cual frecuencia

Tabla: Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios clínicos controlados con placebo y en estudio de seguridad cardiovascular a largo plazo con placebo de empagliflozina en la tabla. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **SAGLOX MET**.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina y metformina	Empagliflozina
	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Micosis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[1]	La otras infecciones de las vías urinarias[1] (incluso pielonefritis y cistitis)[1]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[2]	Sed[2]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de la absorción de vitamina B12 [3]	
Trastornos hepatobiliares	Valores anormales en las pruebas de función hepática[4]	
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto[5]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito[6]	
	Erupción cutánea[6]	
	Urticaria[6]	
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción[7]	
Trastornos generales y en el sitio de aplicación	Sed[7]	
Parámetros de Laboratorio	Disminución de la tasa de filtración glomerular[8]	
	Aumento de los niveles de hormona paratiroidea en sangre[8]	
	Aumento de hematocrito[8]	
	Aumento de lípidos plasmáticos[8]	

1 Ver las subcuestiones siguientes para obtener información adicional.
2 Reacciones adversas identificadas de la farmacovigilancia.
3 Disminución de la absorción de vitamina B12 con niveles previos para la UE.
4 El tratamiento pueden producir cambios en los valores de pruebas de función hepática, absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa, y alteración del olfato.
5 Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de apetito ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.
6 Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Descripción de ciertas reacciones adversas seleccionadas.

Las frecuencias que se indican a continuación se calculan para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

que que para todos los pacientes diabéticos, es importante asegurar la los pacientes reciben la información de los pies.

PRECAUCIONES

Empagliflozina
Información farmacológica
Efecto diurético
El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos. Por lo tanto, es probable que los pacientes en tratamiento con diuréticos experimenten un mayor efecto diurético.
Insulina y secretagogos de la insulina
La empagliflozina, en dosis de 2 de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de secretagogos de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se les utiliza en combinación con la empagliflozina.
Ancianos (mayores de 65 años)
Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina
La empagliflozina se metabolizó en gran medida en el hígado, con la eliminación en los seres humanos en la glucuronidación a través de las unidades 1-dióxido-glucuronosa mayoritarias (UGT1A3, UGT1A9, UGT2B7 y UG