

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido con forma de arco triangular, de caras planas y con borde biselado. Una cara está grabada con el logotipo de la compañía Boehringer Ingelheim y la otra está grabada con “10/5” (dimensiones del comprimido: 8 mm cada cara).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa pálido con forma de arco triangular, de caras planas y con borde biselado. Una cara está grabada con el logotipo de la compañía Boehringer Ingelheim y la otra está grabada con “25/5” (dimensiones del comprimido: 8 mm cada cara).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Glyxambi es una combinación a dosis fijas de empagliflozina y linagliptina que está indicada en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2:

- para mejorar el control glucémico cuando metformina y/o una sulfonilurea (SU) y uno de los principios activos de Glyxambi no logren un control glucémico adecuado
- cuando ya estén siendo tratados con la combinación por separado de empagliflozina y linagliptina

(Ver las secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles en las diferentes combinaciones estudiadas)

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina) una vez al día.

En los pacientes que toleren esta dosis inicial y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a un comprimido recubierto con película de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina) una vez al día.

Cuando Glyxambi se utiliza en combinación con metformina, se debe seguir con la dosis de metformina.

Cuando Glyxambi se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Los pacientes que cambien de empagliflozina (ya sea la dosis diaria de 10 mg o 25 mg) y linagliptina (dosis diaria de 5 mg) a Glyxambi deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y linagliptina en la combinación a dosis fija que en los comprimidos por separado.

Dosis omitidas

Si se olvida una dosis y quedan 12 horas o más hasta la siguiente dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. La siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual. Si se olvida una dosis y quedan menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, esta se debe omitir y la siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina una vez al día en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver Tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, en caso de que se requiera un control glucémico adicional se debe considerar la posibilidad de añadir otros antihiper glucemiantes.

Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFGe o del CrCl, ver la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis^a

TFGe [ml/min/1,73 m²] o CrCL [ml/min]	Empagliflozina	Linagliptina
≥60	Iniciar el tratamiento con 10 mg. En pacientes que toleren 10 mg y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg.	5 mg No se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina.
De 45 a <60	Iniciar el tratamiento con 10 mg. ^b Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina.	
De 30 a <45	Iniciar el tratamiento con 10 mg. ^b Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina. ^b	
<30	No se recomienda la administración de empagliflozina.	

^a Ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2

^b Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida

Glyxambi no se debe utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis, ya que no se dispone de datos suficientes sobre empagliflozina para respaldar su uso en estos pacientes (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave y la experiencia terapéutica en estos pacientes es limitada (ver sección 5.2). Por tanto, el uso de Glyxambi no se recomienda en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, en pacientes de 75 años o mayores se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Glyxambi en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos de Glyxambi son administrados por vía oral y se pueden tomar con o sin alimentos a cualquier hora del día a intervalos regulares. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), a cualquier otro inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales y mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípica, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina.

El riesgo de CAD se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD 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, por sus siglas en inglés) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.

Glyxambi 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 CAD con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de insulina en comparación con un placebo.

Insuficiencia renal

En pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min, la dosis diaria de empagliflozina/linagliptina está limitada a 10 mg/5 mg (ver sección 4.2). No se recomienda el tratamiento con empagliflozina/linagliptina cuando la TFGe es inferior a 30 ml/min/1,73 m² o el CrCl es inferior a 30 ml/min. No se debe utilizar empagliflozina/linagliptina en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

Monitorización de la función renal

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

- antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina/linagliptina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2).
- antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.

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 empagliflozina y la lesión hepática.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8).

Enfermedad renal crónica

Se dispone de experiencia con empagliflozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica ($\text{TFGe} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) con y sin albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina.

Riesgo de hipovolemia

De acuerdo al mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por empagliflozina pudiera suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo (p. ej., tiazidas o diuréticos del asa, ver también sección 4.5) 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 empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Pacientes de edad avanzada

Se notificó un mayor riesgo de reacciones adversas por hipovolemia en pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina, especialmente a 25 mg/día (ver sección 4.8). Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA).

Infecciones del tracto urinario

En ensayos clínicos con Glyxambi, la incidencia de infecciones del tracto urinario fue, en general, similar entre los pacientes tratados con Glyxambi y los pacientes tratados con empagliflozina o linagliptina. Las frecuencias fueron comparables con la incidencia de infecciones del tracto urinario en ensayos clínicos con empagliflozina (ver sección 4.8).

En un conjunto de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como efecto adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo, y mayor en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (ver sección 4.8). Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo

pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina. No se notificaron pielonefritis ni urosepsis en los ensayos clínicos en pacientes tratados con Glyxambi. Sin embargo, en el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Glyxambi e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputaciones de miembros inferiores

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor del SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Análisis de orina

Debido al mecanismo de acción de empagliflozina, los pacientes que están tomando Glyxambi presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes que toman linagliptina. En un ensayo de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con una mediana de periodo de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda confirmada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha la presencia de pancreatitis, se debe interrumpir Glyxambi; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Glyxambi. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Penfigoide bulloso

Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. En el ensayo CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo. Se debe interrumpir Glyxambi si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

Uso con medicamentos que se sabe que provocan hipoglucemia

Empagliflozina y linagliptina en monoterapia mostraron una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo cuando se usaron en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos sin efecto hipoglucemiante conocido (p. ej., metformina, tiazolidindionas). Cuando se usaron en combinación con antidiabéticos con efecto hipoglucemiante conocido (p. ej., sulfonilureas y/o insulina), aumentó la incidencia de hipoglucemia de ambos fármacos (ver sección 4.8).

No se dispone de datos acerca del riesgo hipoglucémico de Glyxambi cuando se utiliza con insulina y/o sulfonilurea. No obstante, se recomienda precaución cuando se use Glyxambi en combinación con antidiabéticos. Se puede considerar una reducción de dosis de sulfonilurea o de insulina (ver las secciones 4.2 y 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Glyxambi y otros medicamentos. No obstante, estos estudios se han realizado con los principios activos individuales. De acuerdo a los resultados de estudios farmacocinéticos, no se recomienda ajustar la dosis de Glyxambi cuando se administre conjuntamente con medicamentos recetados de forma habitual, excepto los que se mencionan a continuación.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y sulfonilureas

Insulina y sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis más baja de insulina o de sulfonilureas para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando estos se usan en combinación con Glyxambi (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Diuréticos

Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina

Empagliflozina se excreta principalmente inalterada. Una pequeña fracción se metaboliza a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT); por lo tanto, no se espera un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de las UGT sobre empagliflozina (ver sección 5.2). No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por rifampicina o por fenitoína) sobre empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia de empagliflozina. 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 Glyxambi es adecuada.

La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26 % en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de

empagliflozina y a un aumento del 53 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Un estudio de interacción con gemfibrozilo, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba en un 15 % y el AUC aumentaba en un 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta con rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C_{max} y un aumento del 35 % en el AUC de empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de empagliflozina no se vio afectada por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos

Empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Derive al paciente al médico que le prescribió litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

La administración conjunta de rifampicina disminuyó la exposición de linagliptina en un 40 %, lo que sugiere que la eficacia de linagliptina se puede ver reducida cuando se administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína-P (gp-P) o de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP), en particular si estos se administran a largo plazo (ver sección 5.2). No se ha estudiado la administración conjunta con otros inductores potentes de la gp-P y del CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

La administración conjunta de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y del CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones libres, que suelen ser menores al 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se incrementaron entre 4 y 5 veces tras la administración conjunta con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en la exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la farmacocinética de linagliptina no se vio influida por la administración conjunta de metformina y glibenclamida.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve.

Linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina, empagliflozina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, gp-P y transportadores de cationes orgánicos (OCT).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de empagliflozina y linagliptina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado que empagliflozina y linagliptina atraviesan la placenta durante la última fase de la gestación, pero no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano con empagliflozina o linagliptina (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales con empagliflozina han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Glyxambi durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina y linagliptina en la leche materna. Los datos preclínicos disponibles en animales han mostrado que empagliflozina y linagliptina se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Glyxambi no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado ensayos sobre el efecto de Glyxambi o de los principios activos individuales en la fertilidad humana. Los estudios preclínicos con empagliflozina y linagliptina en monoterapia no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Glyxambi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Glyxambi se use en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe que provocan hipoglucemia (p. ej., insulina y sus análogos, sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue la infección del tracto urinario (7,5 % con Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina y 8,5 % con Glyxambi 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina) (ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Las reacciones adversas más graves fueron cetoacidosis (< 0,1 %), pancreatitis (0,2 %), hipersensibilidad (0,6 %) e hipoglucemia (2,4 %) (ver sección 4.4).

En general, el perfil de seguridad de Glyxambi estuvo en línea con los perfiles de seguridad de los principios activos individuales (empagliflozina y linagliptina). No se identificaron reacciones adversas adicionales con Glyxambi.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se muestran en la tabla siguiente (ver Tabla 2) se listan según la clasificación por órganos y sistemas y se basan en los perfiles de seguridad de empagliflozina y linagliptina en monoterapia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas (MedDRA) de los ensayos controlados con placebo notificados y de la experiencia poscomercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario ^{1,*} (incluyendo pielonefritis y urosepsis) ⁴
	Frecuentes	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,*}
	Frecuentes	Nasofaringitis ²
	Raras	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) [#]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ²
	Poco frecuentes	Angioedema ^{3,4} , urticaria ^{3,4}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) [*]
	Frecuentes	Sed
	Raras	Cetoacidosis diabética ^{4,#}
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipovolemia ^{1,*b}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Pancreatitis ²
	Raras	Ulceración de la boca ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito ¹
	Frecuentes	Exantema ^{3,4}
	frecuencia no conocida	Penfigoide bulloso ^{2,a}
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la micción ^{1,*}
	Poco frecuentes	Disuria ¹
	Muy raras	Nefritis tubulointersticial ⁴
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la amilasa ²
	Frecuentes	Aumento de la lipasa ²
	Poco frecuentes	Aumento del hematocrito ^{1,5}
	Poco frecuentes	Aumento de los lípidos séricos ^{1,6}
	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular ^{1,*}

¹ derivado de las experiencias con empagliflozina

² derivado de las experiencias con linagliptina

³ derivado de la experiencia poscomercialización con linagliptina

⁴ derivado de la experiencia poscomercialización con empagliflozina

⁵ Los cambios medios respecto al valor basal en el hematocrito fueron del 3,3 % y del 4,2 % para Glyxambi 10 mg/5 mg y 25 mg/5 mg, respectivamente, en comparación con el 0,2 % para placebo. En un ensayo clínico con

- empagliflozina, los valores del hematocrito volvieron a los valores iniciales tras un periodo de seguimiento de 30 días después de detener el tratamiento.
- ⁶ Las medias de los incrementos porcentuales respecto a los valores basales para Glyxambi 10 mg/5 mg y 25 mg/5 mg frente a placebo, respectivamente, fueron colesterol total 3,2 % y 4,6 % frente a 0,5 %; colesterol HDL 8,5 % y 6,2 % frente a 0,4 %; colesterol LDL 5,8 % y 11,0 % frente a 3,3 %; triglicéridos -0,5 % y 3,3 % frente a 6,4 %.
- ^a En el ensayo CARMELINA (ver sección 5.1), se notificó penfigoide buloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo.
- ^b Los datos agrupados de los ensayos de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca (en los que la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus de tipo 2) mostraron una frecuencia mayor de hipovolemia (“muy frecuente”: 11,4 % para empagliflozina frente al 9,7 % para el placebo).
- [#] ver sección 4.4
- ^{*} ver subsección más adelante para información adicional

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

En ensayos clínicos agrupados de Glyxambi en pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado con el tratamiento de base con metformina, la frecuencia de los acontecimientos hipoglucémicos notificados fue del 2,4 %. La incidencia de acontecimientos hipoglucémicos confirmados fue baja (< 1,5 %). No hubo diferencias destacables en la incidencia en pacientes tratados con diferentes dosis de Glyxambi en comparación con el tratamiento con empagliflozina o linagliptina.

Un paciente al que se le administró Glyxambi presentó un acontecimiento hipoglucémico grave (definido como un acontecimiento que requirió asistencia) confirmado (definido por el investigador) en los ensayos clínicos controlados con placebo o con tratamiento activo (frecuencia general del 0,1 %).

De acuerdo a la experiencia con empagliflozina y linagliptina, se espera un aumento del riesgo de hipoglucemia con el tratamiento conjunto de insulina y/o sulfonilurea (ver sección 4.4 y la información a continuación).

Hipoglucemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los ensayos correspondientes y fue similar para empagliflozina y placebo como monoterapia, como tratamiento de adición a metformina y como tratamiento de adición a pioglitazona +/- metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia aumentó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo cuando se administró como tratamiento de adición a metformina más sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), como tratamiento de adición a insulina basal +/- metformina y +/- sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5 %, empagliflozina 25 mg: 28,4 %, placebo: 20,6 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando insulina no se pudo ajustar; 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 dosis múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8 %, empagliflozina 25 mg: 41,3 %, placebo: 37,2 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no se pudo ajustar; empagliflozina 10 mg: 51,1 %, empagliflozina 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % a lo largo del ensayo de 52 semanas).

Hipoglucemia grave con empagliflozina (acontecimientos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con acontecimientos de hipoglucemia grave fue baja (< 1 %) y similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, como tratamiento de adición a metformina +/- sulfonilurea y como tratamiento de adición a pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con acontecimientos hipoglucémicos graves aumentó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo cuando se administró como tratamiento de adición a la insulina basal +/- metformina y +/- sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no se pudo ajustar; empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % a lo largo del ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en dosis múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 1,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % durante las 18 primeras

semanas de tratamiento cuando la insulina no se pudo ajustar y a lo largo del ensayo de 52 semanas).

Hipoglucemia con linagliptina

La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9 % frente a un 14,8 % en el placebo).

Las hipoglucemias en los ensayos controlados con placebo (10,9 %; N = 471) fueron de intensidad leve (80 %; N = 384), moderada (16,6 %; N = 78) o grave (1,9 %; N = 9).

Infecciones del tracto urinario

En ensayos clínicos con Glyxambi, no hubo diferencias notables en la frecuencia de infecciones del tracto urinario en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) en comparación con los pacientes tratados con empagliflozina y linagliptina. Las frecuencias han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina (ver también sección 4.4).

En ensayos con empagliflozina, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0 % y 7,2 %) y mayor en pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad de las infecciones del tracto urinario fue similar al placebo para las notificaciones de intensidad leve, moderada y grave. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, pero no en el caso de los hombres.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

En los ensayos clínicos con Glyxambi, las infecciones genitales en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) se notificaron con mayor frecuencia que para linagliptina pero con menos frecuencia que para empagliflozina. En general, las frecuencias para Glyxambi han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina.

En los ensayos con empagliflozina, la moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia para empagliflozina 10 mg (4,0 %) y empagliflozina 25 mg (3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada, y ninguna fue grave.

Aumento de la micción

En los ensayos clínicos con Glyxambi, el aumento de la micción en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) se notificó con mayor frecuencia que para linagliptina y con una frecuencia similar a la de empagliflozina. En general, las frecuencias para Glyxambi han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina.

En los ensayos clínicos con empagliflozina, el aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5 %, empagliflozina 25 mg: 3,3 %) en comparación con placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue comparable entre placebo y empagliflozina (< 1 %).

Hipovolemia

En ensayos clínicos con Glyxambi, no hubo diferencias notables en la frecuencia de hipovolemia en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) en comparación con los pacientes tratados con empagliflozina y linagliptina. Las frecuencias han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina.

En los ensayos clínicos con empagliflozina, la frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos presión arterial (ambulatoria) disminuida, presión arterial sistólica disminuida, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,4 %) y con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,3 %) en comparación con placebo (2,1 %).

Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular

En ensayos clínicos con Glyxambi, la frecuencia de pacientes con aumento de la creatinina en sangre (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) y disminución de la tasa de filtración glomerular (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) ha sido comparable a las notificadas en los ensayos clínicos de empagliflozina.

En ensayos clínicos con empagliflozina, la frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos, se trataron con Glyxambi 19 pacientes de 75 años de edad o mayores. Ningún paciente tenía más de 85 años de edad. El perfil de seguridad de Glyxambi no difirió en los pacientes de edad avanzada. De acuerdo a la experiencia con empagliflozina, los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de hipovolemia (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis máxima diaria recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis máxima diaria recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. Empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos.

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, según proceda.

No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. No se prevé que linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD19

Mecanismo de acción

Glyxambi es una combinación de dos medicamentos antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) y linagliptina, un inhibidor de la DPP-4.

Empagliflozina

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC_{50} de 1,3 nmol) del 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 para 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.

Empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus 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, lo 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 g/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.

Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, 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 , por sus siglas en inglés). 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 diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial. La glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica observadas con empagliflozina pueden contribuir a la mejora en los resultados cardiovasculares.

Linagliptina

Linagliptina es un inhibidor de la DPP-4, una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón-1 y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. Linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. Linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad *in vitro* de > 10 000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

Eficacia clínica y seguridad

Se trató a un total de 2 173 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado en ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de Glyxambi; 1 005 pacientes recibieron tratamiento con Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina o 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron tratamiento hasta un máximo de 24 o 52 semanas.

Glyxambi añadido a metformina

En un ensayo de diseño factorial, los pacientes controlados de forma inadecuada con metformina se trataron durante 24 semanas con Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg o linagliptina 5 mg. El tratamiento con Glyxambi dio lugar a mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} (ver Tabla 3) y en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con empagliflozina 10 mg o 25 mg. Glyxambi también proporcionó mejoras estadísticamente significativas en el peso corporal en comparación con linagliptina 5 mg.

Tabla 3 Parámetros de eficacia en el ensayo clínico que comparó Glyxambi frente a los principios activos individuales como tratamiento de adición en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina

	Glyxambi 25 mg/5 m g	Glyxambi 10 mg/5 m g	Empagliflo zina 25 mg	Empagliflo zina 10 mg	Linagliptin a 5 mg
Criterio de valoración primario: HbA_{1c} (%): 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (EE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Cambio respecto al valor basal en la semana 24 ¹ : - media ajustada ² (EE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparación frente a empagliflozina ¹ : - media ajustada ² (EE) - IC del 95,0 % - valor p	frente a 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	frente a 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Comparación frente a linagliptina 5 mg ¹ : - media ajustada ² (EE) - IC del 95,0 % - valor p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Última observación considerada (LOCF, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento de rescate glucémico.

² Media ajustada respecto al valor basal y a la estratificación.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} mayores o iguales al 8,5 %, la reducción desde los valores basales en la HbA_{1c} en las 24 semanas con Glyxambi 25 mg/5 mg fue del -1,8 % (p < 0,0001 frente a linagliptina 5 mg, p < 0,001 frente a empagliflozina 25 mg) y con Glyxambi 10 mg/5 mg del -1,6 % (p < 0,01 frente a linagliptina 5 mg, no significativo frente a empagliflozina 10 mg).

En general, los efectos sobre la reducción en la HbA_{1c} observados a las 24 semanas se mantuvieron en la semana 52.

Empagliflozina en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina y linagliptina

En los pacientes controlados de forma inadecuada con dosis máximas toleradas de metformina, se añadió linagliptina 5 mg sin enmascarar durante 16 semanas. En los pacientes controlados de forma inadecuada tras este periodo de 16 semanas, los pacientes recibieron tratamiento doble ciego con empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg o placebo durante 24 semanas. Tras este periodo de doble ciego, el tratamiento tanto con empagliflozina 10 mg como con empagliflozina 25 mg proporcionó mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c}, en la GPA y en el peso corporal en comparación con el placebo. Todos los pacientes continuaron el tratamiento con metformina y linagliptina 5 mg durante el ensayo. Un mayor número estadísticamente significativo de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} ≥ 7,0 % tratados con ambas dosis de empagliflozina logró una HbA_{1c} objetivo de < 7 % en comparación con el placebo (ver Tabla 4). Tras 24 semanas de tratamiento con empagliflozina, las presiones arteriales sistólica y diastólica se redujeron, -2,6/-1,1 mmHg (no significativo frente al placebo para la PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg y -1,3/-0,1 mmHg (no significativo frente al placebo para la PAS y PAD) para empagliflozina 10 mg.

Tras 24 semanas, se usó el tratamiento de rescate en 4 (3,6 %) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en 2 (1,8 %) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, en comparación con 13 (12,0 %) pacientes tratados con placebo (todos los pacientes con tratamiento de base con metformina + linagliptina 5 mg).

Tabla 4 Parámetros de eficacia en el ensayo clínico que comparó empagliflozina frente a placebo como tratamiento de adición en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina y linagliptina 5 mg

	Metformina + linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg¹	Empagliflozina 25 mg¹	Placebo²
HbA_{1c} (%): 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación frente a placebo (media ajustada) (IC del 95 %) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Peso corporal a las 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (media) en kg	88,4	84,4	82,3
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparación frente al placebo (media ajustada) (IC del 95 %) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A1C < 7 %	37,0	32,7	17,0
Comparación frente al placebo (cociente de posibilidades) (IC del 95 %) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Los pacientes aleatorizados a los grupos de empagliflozina 10 mg o 25 mg recibieron Glyxambi 10 mg/5 mg o 25 mg/5 mg con metformina de base.

² Los pacientes aleatorizados al grupo placebo recibieron el placebo más linagliptina 5 mg con metformina de base.

³ Los modelos de efectos mixtos para las medidas repetidas (MMRM) en el grupo de análisis completo (FAS) con casos observados (CO) incluyen los valores basales de HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (modificación de la dieta en el estudio de enfermedad renal, MDRD), región geográfica, tratamiento de visita y tratamiento por interacción de la visita. Para la GPA, también se han incluido los valores basales de GPA. Para el peso, también se han incluido los valores basales del peso.

⁴ No evaluado para la significación estadística; no forma parte del procedimiento de análisis secuencial para los criterios de valoración secundarios

⁵ La regresión logística para el grupo de análisis completo (FAS) con pacientes sin completar el estudio considerados fracasos (NCF) incluye los valores basales de la HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (MDRD), la región geográfica y el tratamiento, con base a los pacientes con HbA_{1c} del 7 % y superior en los valores basales.

En un subgrupo pre-especificado de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} mayores o iguales al 8,5 %, la reducción desde los valores basales en la HbA_{1c} con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,3 % a las 24 semanas (p < 0,0001 frente a placebo y linagliptina 5 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg del -1,3 % a las 24 semanas (p < 0,0001 frente a placebo y linagliptina 5 mg).

Linagliptina 5 mg en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina y empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg.

En los pacientes controlados de forma inadecuada con dosis máximas toleradas de metformina, se añadió empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg sin enmascarar durante 16 semanas. En los pacientes controlados de forma inadecuada tras este periodo de 16 semanas, los pacientes recibieron tratamiento doble ciego ya sea con linagliptina 5 mg o con placebo durante 24 semanas. Tras este periodo de doble ciego, el tratamiento en ambas poblaciones (metformina + empagliflozina 10 mg y metformina + empagliflozina 25 mg) linagliptina 5 mg proporcionó mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} en comparación con el placebo; todos los pacientes continuaron con el tratamiento con metformina y empagliflozina durante el ensayo. Un número estadísticamente significativo mayor de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} $\geq 7,0$ % y tratados con linagliptina lograron una HbA_{1c} objetivo de < 7 % en comparación con placebo (ver Tabla 5).

Tabla 5 Parámetros de eficacia en ensayos clínicos que compararon Glyxambi 10 mg/5 mg frente a empagliflozina 10 mg así como Glyxambi 25 mg/5 mg frente a empagliflozina 25 mg como tratamiento de adición en pacientes controlados de forma inadecuada con empagliflozina 10 mg/25 mg y metformina

	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg	
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%): 24 semanas¹				
N	122	125	109	108
Valor basal (media)	8,04	8,03	7,82	7,88
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparación frente al placebo (media ajustada) (IC del 95 %)	-0,32 (-0,52, - 0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, - 0,28) p < 0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de la HbA_{1c} ≥ 7 %: 24 semanas²				
N	116	119	100	107
Pacientes (%) que logran un valor de HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparación frente al placebo (cociente de posibilidades) (IC del 95 %) ³	3,965 (1,771, 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Los pacientes aleatorizados al grupo de linagliptina 5 mg recibieron ya sea los comprimidos de combinación de dosis fija Glyxambi 10 mg/5 mg más metformina, o los comprimidos de combinación de dosis fija Glyxambi 25 mg/5 mg más metformina. Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo recibieron placebo más empagliflozina 10 mg más metformina o placebo más empagliflozina 25 mg más metformina.

¹ El modelo MMRM en el grupo de análisis completo (FAS) con casos observados (CO) incluye los valores basales de HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (MDRD), región geográfica, visita, tratamiento y tratamiento por interacción de la visita. Para la GPA, también se han incluido los valores basales de GPA.

² No evaluado para la significación estadística; no forma parte del procedimiento de análisis secuencial para los criterios de valoración secundarios.

³ La regresión logística para el grupo de análisis completo (FAS) con pacientes sin completar el estudio considerados fracasos (NCF) incluye los valores basales de la HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (MDRD), la región geográfica y el tratamiento, con base a los pacientes con HbA_{1c} del 7 % y superior en los valores basales

Seguridad cardiovascular

Ensayo de criterios de valoración cardiovasculares de empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME)

El ensayo doble ciego controlado con placebo EMPA-REG OUTCOME comparó dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg con placebo en adición al tratamiento de referencia en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Se trató a un total de 7 020 pacientes (empagliflozina 10 mg: 2 345, empagliflozina 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) y se les realizó seguimiento durante una mediana de 3,1 años. La edad media fue de 63 años, la media de la HbA_{1c} fue del 8,1 %, y el 71,5 % eran varones. Al inicio, el 74 % de los pacientes se estaban tratando con metformina, el 48 % con insulina y el 43 % con una sulfonilurea. Alrededor de la mitad de los pacientes (52,2 %) tenían una TFGe de 60-90 ml/min/1,73 m², el 17,8 % de 45-60 ml/min/1,73 m² y el 7,7 % de 30-45 ml/min/1,73 m².

En la semana 12 se observó una mejora de la media ajustada (EE) en la HbA_{1c}, cuando se comparó con el valor basal, del 0,11 % (0,02) en el grupo de placebo, y del 0,65 % (0,02) y 0,71 % (0,02) en los grupos de empagliflozina 10 y 25 mg. Tras las primeras 12 semanas, el control glucémico se optimizó de manera independiente del tratamiento en investigación. Por tanto, el efecto se atenuó en la semana 94, con una mejora de la media ajustada (EE) en la HbA_{1c} del 0,08 % (0,02) en el grupo de placebo, y del 0,50 % (0,02) y 0,55 % (0,02) en los grupos de empagliflozina 10 y 25 mg.

Empagliflozina fue superior en prevenir la variable primaria combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal comparado con placebo. El efecto del tratamiento fue mediado por una reducción significativa en la muerte cardiovascular sin cambio significativo en el infarto de miocardio no mortal o en el accidente cerebrovascular no mortal. La reducción de la muerte cardiovascular fue comparable para empagliflozina 10 mg y 25 mg y confirmada mediante una mejora de la supervivencia global (ver Tabla 6). El efecto de empagliflozina sobre la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal fue en gran medida independiente del control glucémico o de la función renal (TFGe) y, en general, similar en las distintas categorías de TFGGe hasta una TFGGe de 30 ml/min/1,73 m² en el estudio EMPA-REG OUTCOME.

Tabla 6 Efecto del tratamiento para la variable primaria compuesta, sus componentes y mortalidad^a

	Placebo	Empagliflozina ^b
N	2 333	4 687
Tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95,02 %)*		0,86 (0,74 - 0,99)
Valor p para la superioridad		0,0382
Muerte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,62 (0,49 - 0,77)
Valor p		<0,0001
IM no mortal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,87 (0,70 - 1,09)
Valor p		0,2189
Accidente cerebrovascular no mortal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		1,24 (0,92 - 1,67)
Valor p		0,1638
Mortalidad por todas las causas N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,68 (0,57 - 0,82)
Valor p		<0,0001
Mortalidad no CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Cociente de riesgo instantáneo frente a placebo (IC del 95 %)		0,84 (0,60 - 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarto de miocardio

^a Conjunto tratado (CT), es decir, pacientes que han recibido al menos una dosis del medicamento del ensayo

^b Dosis agrupadas de empagliflozina 10 mg y 25 mg

* Puesto que los datos del ensayo se incluyeron en un análisis intermedio, se aplica un intervalo de confianza bilateral del 95,02 % que corresponde a un valor p menor de 0,0498 para la significación.

La eficacia en la prevención de la mortalidad cardiovascular no se ha establecido de manera concluyente en pacientes tratados con empagliflozina de forma concomitante con inhibidores de la DPP-4 o en pacientes de raza negra debido a que la representación de estos grupos en el ensayo EMPA-REG OUTCOME fue limitada.

Insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización

En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, empagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (empagliflozina 2,7 %; placebo 4,1 %. Razón de riesgos instantáneos [RRI] 0,65, IC del 95 % 0,50, 0,85).

Nefropatía

En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, en relación al tiempo hasta el primer acontecimiento de nefropatía, la RRI fue de 0,61 (IC del 95 % 0,53, 0,70) para empagliflozina (12,7 %) en comparación con el placebo (18,8 %).

Además, empagliflozina mostró una incidencia mayor (RRI 1,82, IC del 95 % 1,40, 2,37) de normoalbuminuria o microalbuminuria sostenida (49,7 %) en los pacientes con macroalbuminuria basal en comparación con el placebo (28,8 %).

Ensayo de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)

En el ensayo doble ciego y controlado con placebo CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina en comparación con un placebo como tratamiento adyuvante del tratamiento convencional en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida. Se trató a un total de 6 979 pacientes (5 mg de linagliptina: 3 494; placebo: 3 485), a los que se les realizó un seguimiento durante una mediana de 2,2 años. La población del ensayo incluyó a 1 211 (17,4 %) pacientes ≥ 75 años, el valor medio de HbA_{1c} era del 8,0 % y el 63 % eran hombres. Aproximadamente el 19 % de la población tenía un TFG_e de 45-60 ml/min/1,73 m², el 28 % tenía un TFG_e de 30-45 ml/min/1,73 m² y el 15 % tenía un TFG_e < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptina no aumentó el riesgo del criterio de valoración compuesto de muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal (MACE-3) (RRI = 1,02 [IC del 95 % 0,89, 1,17]; $p = 0,0002$ para la no inferioridad), ni el riesgo del criterio de valoración compuesto de muerte por causas renales, insuficiencia renal terminal o disminución igual o superior al 40 % del TFG_e (RRI = 1,04 [IC del 95 % 0,89, 1,22]). En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio desde normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o desde microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgos instantáneos estimada fue de 0,86 (IC del 95 % 0,78, 0,95) para linagliptina en comparación con el placebo. Además, linagliptina no aumentó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RRI = 0,90 [IC del 95 % 0,74, 1,08]). No se observó un aumento del riesgo de muerte por causas CV ni de mortalidad por cualquier causa.

Los datos de seguridad de este ensayo fueron similares al perfil de seguridad de linagliptina previamente conocido.

Ensayo de seguridad cardiovascular de linagliptina (CAROLINA)

En el ensayo doble ciego y con grupos paralelos CAROLINA se evaluó la seguridad cardiovascular de linagliptina en comparación con glimepirida como tratamiento adyuvante del tratamiento convencional en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo CV. Se trató a un total de 6 033 pacientes (5 mg de linagliptina: 3 023; 1-4 mg de glimepirida: 3 010), a los que se les realizó un seguimiento durante una mediana de 6,25 años. La media de edad era de 64 años, el valor medio de HbA_{1c} era del 7,15 % y el 60 % eran hombres. Aproximadamente el 19 % de la población tenía un TFG_e < 60 ml/min/1,73 m².

El ensayo estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable primaria cardiovascular, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE). Linagliptina no aumentó el riesgo del criterio de valoración compuesto de muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal (MACE-3) (razón de riesgos instantáneos [RRI] = 0,98 [IC del 95 % 0,84, 1,14]; $p < 0,0001$ para la no inferioridad), cuando se añadió al tratamiento convencional en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y con un elevado riesgo CV en comparación con glimepirida (ver tabla 7).

Tabla 7 Acontecimientos adversos mayores cardiovasculares (MACE) y mortalidad por grupo de tratamiento en el ensayo CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1-4 mg)		Razón de riesgos instantáneos
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1 000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1 000 P-A*	(IC del 95 %)
Número de pacientes	3 023		3 010		
Criterio de valoración compuesto CV primario (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidad por cualquier causa	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Muerte por causas CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* P-A = pacientes-años

** Ensayo de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95 % para la razón de riesgos instantáneos es inferior a 1,3

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Glyxambi en todos los grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y grado de absorción de empagliflozina y linagliptina en Glyxambi son equivalentes a la biodisponibilidad de empagliflozina y linagliptina cuando se administran en forma de comprimidos individuales. La farmacocinética de empagliflozina y linagliptina en monoterapia se han caracterizado de forma extensa en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. La farmacocinética fue similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Glyxambi mostró un efecto similar con los alimentos que los principios activos individuales. Por tanto, Glyxambi puede tomarse con o sin alimentos.

Empagliflozina

Absorción

Tras la administración oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{\max} 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. Las medias del área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) y de la C_{\max} en estado estacionario fueron de 1 870 nmol.h/l y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y de 4 740 nmol.h/l 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.

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 ligeramente inferior; la AUC disminuyó en aproximadamente el 16 % y la C_{\max} disminuyó en aproximadamente un 37 % en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

De acuerdo al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el volumen de distribución aparente en estado estacionario era de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37 % y la unión a proteínas plasmáticas, del 86 %.

Biotransformación

No se detectaron metabolitos importantes de empagliflozina en el plasma humano y los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (2-, 3- y 6-O glucurónido). La exposición sistémica de cada metabolito fue inferior al 10 % del material total relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por medio de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

De acuerdo al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la semivida de eliminación terminal aparente de 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 posológica 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 % de acumulación con respecto al AUC plasmática.

Tras la administración de una solución oral de [^{14}C]-empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó por las heces (41 %) o 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 la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretado por la orina fue el fármaco original sin cambios.

Linagliptina

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) 1,5 horas después de la dosis.

Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguieron a la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis.

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la C_{max} en 2 horas y disminuyó la C_{max} en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC_{0-72h}. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C_{max} y T_{max} ; por tanto, linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Las concentraciones plasmáticas del AUC_{τ,ss} y $C_{max,ss}$ en estado estacionario de linagliptina fueron de 153 nmol.h/l y de 12,9 nmol/l para linagliptina 5 mg una vez al día durante 7 días.

Distribución

Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l hasta el 75-89 % a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

Biotransformación

Tras una dosis oral de 10 mg de [^{14}C] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de linagliptina.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas.

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

Insuficiencia renal

Empagliflozina

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) y pacientes con fallo renal o enfermedad 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 el TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco (ver sección 4.2).

Linagliptina

Se llevó a cabo un ensayo abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con sujetos con una función renal normal. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (CrCl) en leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con DMT2 e insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DMT2 y una función renal normal. En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Empagliflozina

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clasificación Child-Pugh), las medias de AUC y C_{max} de empagliflozina aumentaron (el AUC en un 23 %, 47 %, y 75 % y la C_{max} en un 4 %, 23 % y 48 %) en comparación con los sujetos con función hepática normal (ver sección 4.2).

Linagliptina

Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), las medias de AUC y C_{\max} de linagliptina fueron similares a los de los sujetos sanos.

Índice de masa corporal

No se precisa un ajuste de dosis para Glyxambi en función del índice de masa corporal. El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional.

Sexo

El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional.

Raza

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina ni en la de linagliptina en los análisis farmacocinéticos poblacionales ni en los ensayos específicos de fase I.

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos

Empagliflozina

Un ensayo pediátrico de fase I examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de empagliflozina (5 mg, 10 mg y 25 mg) en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las obtenidas en sujetos adultos.

Linagliptina

Un ensayo pediátrico de fase 2 examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostró superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la mínima inhibición de DPP-4 (72% frente a 32%, $p = 0,0050$) y una reducción cuantitativamente mayor del cambio medio ajustado respecto al valor basal de HbA_{1c} (-0,63% frente a -0,48%, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precaución.

Interacciones farmacológicas

No se han realizado ensayos de interacción farmacológica con Glyxambi y otros medicamentos. No obstante, estos ensayos se han realizado con los principios activos individuales.

Evaluación in vitro de empagliflozina

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

Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7.

Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) ni del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. De acuerdo a los estudios *in vitro*, se considera improbable que empagliflozina provoque interacciones con medicamentos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6 % en el AUC y un aumento del 14 % en la C_{max} de digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Empagliflozina no inhibe in vitro a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables.

Evaluación in vitro de linagliptina

Linagliptina era un sustrato de OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- y OCTN2, lo que sugiere una posible captación hepática mediada por OATP8, captación renal mediada por OCT2 y secreción renal mediada por OAT4-, OCTN1- y OCTN2, así como reabsorción de linagliptina *in vivo*. Las actividades de OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 y OATP2 se vieron entre ligera y débilmente inhibidas por linagliptina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas durante un máximo de 13 semanas con la combinación de empagliflozina y linagliptina.

Se encontraron áreas focales de necrosis hepatocelular en los grupos de combinación a $\geq 15:30$ mg/kg de linagliptina: empagliflozina (3,8 veces la exposición clínica para linagliptina y 7,8 veces la exposición clínica para empagliflozina) así como también en el grupo tratado con empagliflozina en monoterapia pero no en el grupo control. La relevancia clínica de este hallazgo sigue sin conocerse con exactitud.

A exposiciones suficientemente superiores a la exposición en humanos después de la administración de dosis terapéuticas, la combinación de empagliflozina y linagliptina no fue teratogénica y no mostró toxicidad materna. No se observaron efectos adversos en el desarrollo renal tras la administración de empagliflozina en monoterapia, linagliptina en monoterapia o tras la administración de los productos combinados.

Empagliflozina

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 fueron compatibles con la farmacología secundaria relacionada con pérdida de glucosa por la orina y desequilibrios electrolíticos, incluida la disminución del peso y la grasa corporales, 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 observaron en algunas especies incluyeron dilatación tubular y mineralización tubular y pélvica a aproximadamente 4 veces la exposición del AUC clínica de empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

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 26 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Se observaron tumores celulares intersticiales en los testículos con una mayor incidencia en ratas a 300 mg/kg/día o más, pero no a 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 no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 11 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 suficientemente 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 organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, empagliflozina también provocó que los huesos de las extremidades de la rata se doblasen, así como un aumento de la muerte embriofetal en el conejo.

En estudios de toxicidad prenatal y posnatal con empagliflozina en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso en la descendencia a exposiciones maternas 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 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 posnatal hasta el día 90 posnatal, se observó una dilatación pélvica y de los túbulos renales, no adversa 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.

Linagliptina

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 monos cinomolgos, se observaron signos de toxicidad a exposiciones superiores a 300 veces la dosis clínica de linagliptina.

Los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. A exposiciones superiores a 1 500 veces la exposición clínica, se observaron reacciones adversas en los órganos reproductores, la tiroides y los órganos linfáticos en ratas. En perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. En monos cinomolgos, el hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 450 veces la exposición clínica. A más de 100 veces la exposición clínica, el resultado más frecuente en los monos fue irritación del estómago.

Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas o ratones macho. No se considera que una incidencia significativamente mayor de linfomas malignos solo en ratones hembra a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) sea relevante para humanos. Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación a la carcinogénesis en humanos.

Linagliptina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano a exposiciones superiores a 900 veces la exposición clínica. La administración de linagliptina durante el periodo de organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, linagliptina provocó un ligero retraso en la osificación del esqueleto en la rata, así como un aumento de la pérdida embriofetal en el conejo.

En el estudio de la toxicidad prenatal y posnatal con linagliptina en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso en la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 1 500 veces la exposición clínica máxima a linagliptina. Dicho efecto no se observó a una exposición sistémica 49 veces la exposición clínica máxima a linagliptina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Almidón de maíz
Copolovidona (valor de K nominal 28)
Crospovidona (Tipo B)
Talco
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa 2910
Manitol (E421)
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 6000
Óxido de hierro amarillo (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Almidón de maíz
Copolovidona (valor de K nominal 28)
Crospovidona (Tipo B)
Talco
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa 2910
Manitol (E421)
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 6000
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres unidosis perforados de PVC/PVDC/aluminio.
Tamaños de envase de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y
100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 comprimidos recubiertos con película)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 comprimidos recubiertos con película)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/noviembre/2016
Fecha de la última renovación: 16/julio/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

30/agosto/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS

PVP IVA: Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos: 92,26 €;
Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos: 92,26 €.

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. “Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)”.