10 AÑOS DE SIMPLICIDAD.

Trajenta® linagliptina 5 mg comprimidos

Jentadueto® linagliptina/metformina HCl

Empieza tu viaje y explora los hitos clave de TRAJENTA® desde su registro hasta hoy.

2011

TRAJENTA® se registra en más de 30 países de todo el mundo como IDPP4, una vez al día, siempre en una sola dosis, para el tratamiento de la DM2.[1] En los siguientes años, TRAJENTA® estará disponible en muchos más países.

Trajenta® linagliptina 5 mg comprimidos

2012

La familia de productos de linagliptina crece. **Se lanza JENTADUETO®** para los profesionales sanitarios de todo el mundo[2] como una combinación de dosis fija de linagliptina/metformina para el tratamiento de la DM2.

Jentadueto® linagliptina/metformina HCl

Reducción del 0,5% en HbA_{1c} con linagliptina/metformina en comparación con metformina sola[3]
(IC 95%: -0.74, -0.35; p<0.0001)

2013

Con CAROLINA® en marcha, comienza el ensayo clínico CARMELINA®. Este segundo estudio CVOT de TRAJENTA® termina inscribiendo a **casi 7.000 pacientes con DM2 y con enfermedad CV y/o renal establecida.** CARMELINA® monitoriza el perfil de seguridad CV y renal a largo plazo de TRAJENTA® frente a placebo. Con CARMELINA®, linagliptina se convierte en el único IDPP4 que realiza más de un estudio CVOT.[4]

CARMELINA®

2014

Un metanálisis de 83 ensayos aleatorizados controlados que abarcan alrededor de 50.000 sujetos muestra que linagliptina tiene una eficacia **similar a otros IDPP4s.**[5]

Groop *et al.* muestran que TRAJENTA® tiene **eficacia sostenida independientemente de la función renal.**[6] Con una reducción similar de HbA_{1c}, a niveles de TFGe de >90, 60 a 90 o 30 a 60 ml/min/1,73m².

2015

La familia de productos de linagliptina sigue creciendo. **GLYXAMBI® se registra en los EE.UU.** como una combinación de dosis fija de linagliptina/empagliflozina para el tratamiento de la DM2. Al año siguiente, GLYXAMBI® se registra en la UE.[7,8]

Glyxambi® (linagliptina/empagliflozina)

[7,8] Está condicionado tras cuatro y cuatrimestre adicional, se prorrogará la notificación de seguridad. Ya realizaron ensayos clínicos con empagliflozina.

2016

Una publicación de Inagaki *et al.* muestra la eficacia sostenida de TRAJENTA® **independientemente de la función hepática.**[9,10]

Un análisis de subgrupos preespecificado de Rosa *et al.* muestra que TRAJENTA® tiene eficacia en reducción de HbA_{1c} sostenida **independientemente del IMC.**[10]

2018

El programa de resultados cardiovasculares TRAJENTA® comienza después de monitorizar a los pacientes durante varios años. Dos CVOT (CARMELINA® y CAROLINA®) demuestran el perfil de seguridad CV y renal de TRAJENTA® en un amplio rango de **13.000 pacientes con DM2.**[7-10]

CARMELINA®

Los resultados de CARMELINA®, un estudio de más de 2 años en pacientes con **DM2 con enfermedad renal o CV establecida,** se publican en octubre de 2018.[4,11] CARMELINA® mostró que TRAJENTA® no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares, resultados renales adversos u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.[4]

Tras la primera publicación de los resultados de CARMELINA®, **se publican análisis de subgrupos adicionales,** que arrojan luz sobre el perfil de seguridad de linagliptina para varios perfiles de pacientes. En octubre, un análisis de subgrupos realizado por Inagaki *et al.* confirmó los resultados de CARMELINA® en **pacientes asiáticos con DM2.**[12]

Más de 13.000 pacientes con DM2 en 2 CVOTs[7-10]

CAROLINA®

2019

Los resultados de CAROLINA®, un estudio de más de 6 años en pacientes con **DM2 relativamente temprana** con alto riesgo CV, se publican en junio de 2019.[10,13] CAROLINA® mostró que TRAJENTA® no aumentó el riesgo de eventos CV frente a glimepirida (variable principal). Además, un número significativamente mayor de pacientes que tomaron TRAJENTA® frente a glimepirida alcanzaron el objetivo de HbA_{1c}, sin hipoglucemia, aumento de peso y aumento de la medicación de rescate (variable secundaria clave).[13]

TRAJENTA® no está indicado para la prevención de episodios hipoglucémicos ni para la prevención del aumento de peso.

En junio, un análisis de subgrupos realizado por Kadowaki *et al.* confirmó los resultados de CAROLINA® **en pacientes asiáticos con DM2.**[14]

En diciembre, un análisis de subgrupos de Espeland *et al.* confirmó los resultados de CAROLINA® **en pacientes ancianos con DM2.**[15]

2020

En febrero, un análisis de subgrupos realizado por Cooper *et al.* confirmó los resultados de CARMELINA® **en pacientes ancianos con DM2.**[16]

En mayo, un análisis de subgrupos de Petrovic *et al.* mostró que TRAJENTA® en comparación con placebo no aumentaba el riesgo de eventos CV y renales, **independientemente de la función renal basal.**[17] Además, hubo una reducción significativa en el riesgo de progresión de la albuminuria para los pacientes que tomaban TRAJENTA® en comparación con placebo en CARMELINA®.

TRAJENTA® no está indicado para la reducción de la albuminuria.

2021

Feliz décimo aniversario TRAJENTA®
Después de 10 años, TRAJENTA® y la familia de productos de linagliptina continúan siendo fármacos importantes para el tratamiento de pacientes con DM2.

Linagliptina sigue siendo una herramienta importante para los profesionales sanitarios de todo el mundo.[18]

10 AÑOS DE SIMPLICIDAD

EFICACIA SOSTENIDA EN PACIENTES CON DM2[19] — HbA_{1c}

DOSIS ÚNICA UNA VEZ AL DÍA. SIN NECESIDAD DE AJUSTE[18] — 5 mg

Trajenta® linagliptina 5 mg comprimidos

SEGURIDAD CV Y RENAL EN PACIENTES DM2 CON ALTO RIESGO DE ECV Y/O RENAL[7,8,10]

2022

MAT-ES-2200000-1.0-01

Notas al pie

*TRAJENTA® fue aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) el 2 de mayo de 2011; TRAJENTA® fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 11 de noviembre de 2011; TRAJENTA® fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el 20 de junio de 2012; TRAJENTA® fue aprobado por la Agencia Suizaperi de Medicamentos Terapéuticos (Swissmedic) el 20 de junio de 2012; JANUMET® fue aprobado por la Food and Drug Administration de los EE. UU. (FDA) el 30 de enero de 2012; JANUMET® fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 20 de julio de 2012; y JANUMET® fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el 20 de julio de 2012.

1 Análisis agrupado de 21 ensayos con duración de estudio de 24 semanas, que comparaban linagliptina 5 mg administrada en monoterapia o en combinación con placebo, Otros brazos incluidos 2.5 mg de linagliptina dos veces al día (BID) + dosis basal (500 mg) o alta (1.000 mg) de metformina BID; Grupos basales incluyeron glimepirida, glibenclamida, pioglitazona, metformina, metformina + glimepirida, metformina + pioglitazona, metformina + sulfonilurea, dieta y ejercicio; Pacientes que fueron retirados del tratamiento por falta de eficacia o por acontecimientos adversos no fueron considerados como fracasos del tratamiento; Pacientes que no completaron el estudio por otras razones se consideraron como pacientes tratados con éxito; Pacientes de edad avanzada, 75 pacientes con albuminuria y enfermedad macrovascular previa sólo incluyeron a pacientes con un seguimiento CV; CARMELINA® evaluó el perfil de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina frente a placebo.

2 Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, estudios de evaluación económica de salud, revisiones sistemáticas y metaanálisis, equipos de metraestudios de comparación de tratamientos mixtos bayesianos primarios y metaanálisis de comparación directa bayesianos primarios; Los ensayos clínicos aleatorizados incluyeron a pacientes con DM2 que no habían recibido tratamiento previo con antidiabéticos (2 estudios) o habían recibido metformina (6 estudios); Dieta y ejercicio; Pioglitazona 45 mg (14.006 - 5.512 pacientes); Linagliptina 5 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepiride 6 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glipizida 10 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glibenclamida 15 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glibenclamida 10 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glibenclamida 5 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glibenclamida 2.5 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Gliclazida 320 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Gliclazida 160 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Gliclazida 80 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Gliclazida 40 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 4 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 3 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 2 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 1 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.5 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.25 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.12 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.06 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.03 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.015 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.008 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.004 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.002 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.001 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.000 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.000 mg (9.456 - 3.651 pacientes); Glimepirida 0.000

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 indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes *mellitus* tipo 2: • para mejorar el control glucémico cuando la metformina y/o una sulfonilurea (SU) y uno de los principios activos de Glyxambi no logren un control glucémico adecuado • en pacientes que ya están 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 las características farmacodinámicas disponibles en estas estudiadas). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis inicial recomendada es de 1 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 1 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 una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver 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. Se debe seguir con la dosis de metformina. *Poblaciones especiales: Insuficiencia renal.* Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal dará lugar a una reducción de la eficacia glucémica de la empagliflozina (ver secciones 4.4 y 5.1). • No se precisa un ajuste de la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o un aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 60 ml/min. El tratamiento con Glyxambi no se debe iniciar en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 o un CrCl < 60 ml/min. • En pacientes que toleran Glyxambi cuya TFGe descienda de forma sistemática por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 o con un CrCl por debajo de 60 ml/min, la dosis de Glyxambi se debe ajustar o mantener en 10 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina una vez al día. • El tratamiento se debe interrumpir cuando la TFGe esté de forma sistemática por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2 o el CrCl esté de forma sistemática por debajo de 45 ml/min (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). • Glyxambi no se debe utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que empagliflozina haya a ser eficaz en estos pacientes (ver secciones 4.4 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 edad avanzada se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver secciones 4.4 y 4.8). Debido a que la experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada no se recomienda iniciar el tratamiento con Glyxambi en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina y linagliptina 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. 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. **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), incluso en casos potencialmente mortales y graves, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípica con glucemia moderada, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Es desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis más altas 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 estén 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 para el tratamiento de 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 la insulina en comparación con un placebo. Uso con medicamentos que se sabe que provocan hipoglucemia. Empagliflozina y linagliptina en monoterapia mostraron una incidencia de hipoglucemia comparable al placebo cuando se usaron en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos con efecto hipoglucemiante no conocido (p. ej., metformina, tiazolidinedionas). Cuando se usaron en combinación con antidiabéticos con efecto hipoglucemiante conocido (p. ej., sulfonilureas y/o insulina), la incidencia de hipoglucemia de ambos fármacos aumentó (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 valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o de la insulina (ver secciones 4.2 y 4.5). Pancreatitis aguda. El uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes que toman linagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con la mediana de un período de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con un placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Glyxambi; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Glyxambi. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Monitorización de la función renal. Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2). Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal: • antes de iniciar el tratamiento con Glyxambi y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año, • antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. Uso en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 o un CrCl < 60 ml/min, puede ser necesario no iniciar, ajustar la dosis o suspender el tratamiento con Glyxambi (para más información, ver sección 4.2). El tratamiento con Glyxambi se debe interrumpir cuando la TFGe se encuentre de forma sistemática por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2 o el CrCl se encuentre de forma sistemática por debajo de 45 ml/min. Glyxambi no se debe utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que la empagliflozina haya a ser eficaz en estos pacientes (ver sección 5.2). Uso en pacientes con 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 la 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. 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 inmediatamente el empleo de empagliflozina y linagliptina y se deben tomar medidas adicionales para el control de la infección. 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 en curso con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si este 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. Lesión hepática. Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática. Insuficiencia cardíaca. La experiencia con empagliflozina en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, en el 10,1 % de los pacientes se notificó insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con la población total del ensayo. 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. Aumento del hematocrito. Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). 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). La experiencia terapéutica con Glyxambi es limitada en pacientes mayores de 75 años de edad y, no se dispone de experiencia en pacientes de 85 años de edad o mayores. No se recomienda iniciar el tratamiento con Glyxambi en esta población (ver sección 4.2). Penfigoide bulloso. Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes que toman linagliptina. En el estudio 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. **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.* La insulina y las 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 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 la 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 establecido el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por la rifampicina o por la fenitoína) sobre la 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 gemfibrozil, 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 la empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio afectada por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. *Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos.* Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticoncepticios 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 exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la 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.* La 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. La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. La linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina, empagliflozina o anticoncepticios 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.** Se desconocen los efectos de Glyxambi sobre el embarazo, la lactancia y la fertilidad. Los efectos relacionados con los principios activos individuales se describen a continuación. Embarazo. No hay datos sobre el uso de empagliflozina y linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina y la 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 tempranо 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 la empagliflozina y linagliptina en la leche materna. Los datos previos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina y la 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 estudios 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. Las reacciones adversas que se muestran en la tabla siguiente (ver Tabla 1) se listan según el sistema de clasificación de órganos y se basan en los perfiles de seguridad de empagliflozina y linagliptina en monoterapia. La información acerca de las reacciones adversas no notificadas en los ensayos clínicos con Glyxambi se basa en la experiencia de empagliflozina y linagliptina. Las reacciones adversas marcadas con un asterisco (*) se tratan de forma más amplificada en la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación. Tabla de reacciones adversas Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 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 1: Reacción adversa

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario [1] (incluyendo pielonefritis y urosepsis)[2]
		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[1]
		Nasofaringitis[1]
	Frecuencia no conocida	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)[4]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad[1]
		Angioedema[1], urticaria[1,4]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)*
		Sed
	Raras	Cetoacidosis diabética[1,4]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos[1]
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Pancreatitis[1]
	Raras	Ulceración de la boca[1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
		Exantema*[1]
	Frecuencia no conocida	Penfigoide bulloso*[1]
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipovolemia *[4]
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la micción *[4]
	Poco frecuentes	Disuria[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 período de seguimiento de 30 días después de retirar 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 %. * En el estudio CARMELINA (ver sección 5.1), se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo.
[4] 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 mayor (definido como un acontecimiento que requirió asistencia) confirmado (definido por el investigador) en los ensayos clínicos controlados con placebo o con tratamiento activo. No se observó ningún caso de coma o de pérdida de la conciencia con empagliflozina y linagliptina. De acuerdo a la experiencia con empagliflozina y linagliptina, no es 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 estudios 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 combinación con un secretagogo de insulina o 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 la 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: 52,6 % a largo del ensayo de 52 semanas). *Hipoglucemia mayor con empagliflozina (acontecimientos que requieren asistencia).* La frecuencia de pacientes con acontecimientos de hipoglucemia mayor 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 mayores 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 poliaquiuria, 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 creat