Glyxambi®
(empagliflozina/linagliptina)

## En el manejo del paciente con DM2

# EL PODER DE CONSEGUIR MÁS*

## Múltiples beneficios*[1]
## Beneficio CV demostrado†[1]

### Para pacientes que necesitan un ajuste adicional de la $HbA_{1c}$ ‡[2]

*El tratamiento con empagliflozina proporcionó mejoras clínicamente significativas en $HbA_{1c}$, glucosa plasmática en ayunas (GPA), peso corporal y presión arterial sistólica y diastólica.[1]
†Pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 y arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica o antecedentes de infarto de miocardio o ictus.[1] GLYXAMBI® contiene empagliflozina, el principio activo de JARDIANCE® y linagliptina, el principio activo de TRAJENTA®. Se ha demostrado que empagliflozina reduce el riesgo de acontecimientos CV al reducir el riesgo relativo de muerte cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, más frecuentemente enfermedad coronaria (pacientes adultos con diabetes de tipo 2 y arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica o antecedentes de infarto de miocardio o ictus).[1] No se ha establecido el efecto de GLYXAMBI® sobre los resultados CV.
‡GLYXAMBI® está indicado para mejorar el control glucémico cuando metformina y/o sulfonilurea (SU) y uno de los monocomponentes de GLYXAMBI® no logren un control glucémico adecuado, o cuando ya se está recibiendo tratamiento con la combinación por separado de empagliflozina y linagliptina.[2]
**CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **$HbA_{1c}$:** hemoglobina glicosilada.

1. Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ FT_114930014.html. Fecha de consulta: junio 2022.
2. Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022.

Boehringer Ingelheim

Lilly

# GLYXAMBI®: contiene el principio activo de JARDIANCE® (empagliflozina) y TRAJENTA® (linagliptina)[1-3]

**PARA PACIENTES CON DM2 QUE NECESITAN UN AJUSTE ADICIONAL DE LA $HbA_{1c}$*[1]**

# GLYXAMBI®

**CONTIENE EL PRINCIPIO ACTIVO DE JARDIANCE®†**

**+**

**CONTROL DE $HbA_{1c}$ ADICIONAL[1,4]**

**OFRECE A TUS PACIENTES LA COMBINACIÓN DE JARDIANCE® Y TRAJENTA® EN UN SOLO COMPRIMIDO[1]**

*GLYXAMBI® esta indicado para mejorar el control glucémico cuando metformina y/o sulfonilurea (SU) y uno de los monocomponentes de GLYXAMBI® no logren un control glucémico adecuado, o cuando ya se esta recibiendo tratamiento con la combinación por separado de empagliflozina y linagliptina.[1]

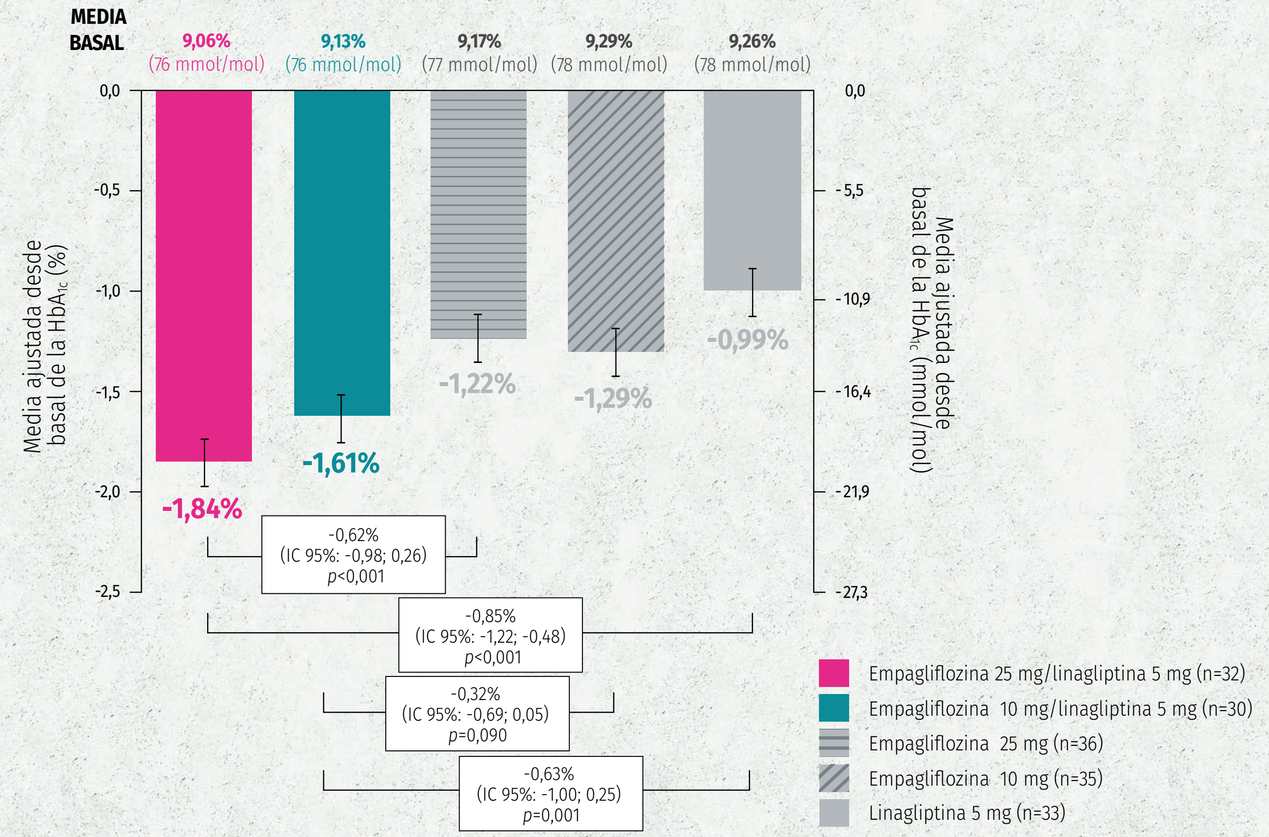
†GLYXAMBI® contiene empagliflozina, el principio activo de JARDIANCE® y linagliptina, el principio activo de TRAJENTA®. Se ha demostrado que empagliflozina reduce el riesgo de acontecimientos CV mayores al reducir el riesgo de muerte CV en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. No se ha establecido el efecto de GLYXAMBI® sobre los resultados CV.[1]

**CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **$HbA_{1c}$:** hemoglobina glicosilada.

**1.** Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022. **2.** Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ FT_114930014.html. Fecha de consulta: junio 2022. **3.** Ficha técnica Trajenta®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ ft/11707004/FT_11707004.html. Fecha de consulta: junio 2022. **4.** DeFronzo RA, ***et al.*** Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015;38(3):384-393.

# GLYXAMBI® reduce la $HbA_{1c}$ y el peso corporal[1,2]

## Cambio medio de la $HbA_{1c}$ en la semana 24 (en pacientes con $HbA_{1c}$≥8,5%)*[2]



**Reducción en pacientes con $HbA_{1c}$ basal ≥8,5% en la semana 24 (cambio ajustado respecto al valor basal)*[2]**

**Reducción significativa del peso corporal desde el valor basal†‡**

Reducción media ajustada del peso corporal a las 24 semanas (n=134)[2]

*El análisis de pacientes con una $HbA_{1c}$ ≥8,5% a nivel basal fue un objetivo exploratorio; estratificado en la aleatorización. Pacientes no controlados con metformina.[2] †El criterio de valoración secundario evaluó el cambio medio ajustado del peso corporal desde el inicio en la semana 24: GLYXAMBI® 10 mg de empagliflozina / 5 mg de linagliptina (n=135, promedio inicial 86,6 kg, cambio medio ajustado desde el inicio -2,6 kg). GLYXAMBI® 25 mg de empagliflozina / 5 mg de linagliptina (n=134, valor medio inicial 85,5 kg, cambio medio ajustado desde el valor inicial -3,0 kg). Las reducciones en la semana 24 fueron significativamente mayores con empagliflozina/linagliptina en comparación con linagliptina, pero no fueron significativamente diferentes en comparación con los respectivos subgrupos tratados con empagliflozina.[2]
‡GLYXAMBI® no está indicado para perder peso.[1]
**$HbA_{1c}$:** hemoglobina glicosilada; **IC:** intervalo de confianza.


**1.** Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022. **2.** DeFronzo RA, *et al.* Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015;38(3):384-393.

# GLYXAMBI® muestra un perfil de seguridad CV comparable a JARDIANCE® (empagliflozina) y TRAJENTA® (linagliptina)[1-5]

## JARDIANCE®: EMPA-REG OUTCOME® en pacientes con **DM2 y ECV** establecida*[1,4]

**38%**
RRR en muerte CV[1,4]

HR 0,62
IC 95%: (0,49; 0,77)
*p*<0,001

**35%**
RRR en HIC[1,4]

HR 0,65
IC 95%: (0,50; 0,85)
*p*=0,002

## TRAJENTA®: CARMELINA® en pacientes con **DM2** y con un aumento del **riesgo CV**[3,5]

**Reducción o retraso del uso de insulina *vs.* placebo**

Media ajustada de la diferencia en **$HbA_{1c}$** con TRAJENTA® vs. placebo

**-0,36%**

(IC 95%: -0,42%; -0,29%)†

**Mayor control glucémico *vs.* placebo**

HR **0,72**;
(IC 95%: 0,65; 0,81)
*p*<0,001

**Menos pacientes requirieron iniciar medicación adicional** para mantener el **control glucémico** en el grupo de linagliptina.[3,5]

**Menos pacientes** en el grupo de **linagliptina iniciaron, o aumentaron** las dosis de tratamiento con **insulina** preexistente.[5]

*Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica o antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular insuficientemente controlados.[1,4] †No se observó un aumento en la hipoglucemia total (grupo de linagliptina, 19,9 por 100 años-persona, en comparación con el grupo placebo, 20,2 por 100 años-persona) y en un contexto de un mayor uso de medicamentos hipoglucemiantes adicionales en el grupo placebo (HR 0,76; IC 95%: (0,69; 0,84); *p*<0,001).[5]

**CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECV**: enfermedad cardiovascular; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **HR:** tasa de riesgo; **HIC:** hospitalización por insuficiencia cardíaca; **IC:** intervalo de confianza; **RRR:** reducción de riesgo relativo.

**1.** Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022. **2.** Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ FT_114930014.html. Fecha de consulta: junio 2022. **3.** Ficha técnica Trajenta®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ ft/11707004/FT_11707004.html. Fecha de consulta: junio 2022. **4.** Zinman B, *et al*. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. **5.** Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79.

# GLYXAMBI® reduce la progresión renal en DM2, mejora los resultados de albuminuria[1-5]

**JARDIANCE®: Mejora sostenida de la albuminuria en pacientes con DM2 y ECV establecida[1,4]**

Microalbuminuria a normoalbuminuria[1,4]

HR 1,43

IC 95%: (1,22; 1,67)

p<0,0001

Macroalbuminuria a micro- o normoalbuminuria[1,4]

HR 1,82

IC 95%: (1,40; 2,37)

p<0,0001

**TRAJENTA®: Análisis de progresión de la albuminuria con linagliptina en pacientes con DM2 y con un aumento del riesgo CV*[3,5]**

RRIe

**0,86**

(IC 95%: 0,78; 0,95)

**Reducción significativa** del **riesgo** de progresión a **albuminuria *vs* placebo[3,5]**

*Cambio desde normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o desde microalbuminuria a macroalbuminuria, para TRAJENTA® en comparación con placebo.[3] Aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida.[3,5]

**CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular **HR:** tasa de riesgo; **IC:** intervalo de confianza; **RRIe:** razón de riesgos instantáneos estimada.

**1.** Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022. **2.** Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ FT_114930014.html. Fecha de consulta: junio 2022. **3.** Ficha técnica Trajenta®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ ft/11707004/FT_11707004.html. Fecha de consulta: junio 2022. **4.** Cherney DZI, *et al.* Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes andestablished cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(8):610-621. **5.** Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79.

# Perfil de seguridad de GLYXAMBI® comparable a JARDIANCE® (empagliflozina) y TRAJENTA® (linagliptina)[1-3]

## Seguridad en ensayos clínicos agrupados[1]

### Reacciones adversas más frecuentes[1]

| | |
|---|---|
| Infección del tracto urinario | **7,5%** (GLYXAMBI® 10/5 mg) |
| | **8,5%** (GLYXAMBI® 25/5 mg) |

### Reacciones adversas más graves*[1]

| | |
|---|---|
| <0,1% | Cetoacidosis |
| 0,2% | Pancreatitis |
| 0,6% | Hipersensibilidad |
| 2,4% | Hipoglucemia |

*Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética y fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier),incluidos casos mortales y potencialmente mortales, en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que toman iSGLT2, incluida la empagliflozina. La gangrena de Fournier se ha informado con una frecuencia desconocida. GLYXAMBI® no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o que tienen o pueden tener cetoacidosis diabética.[1]

**1.** Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022. **2.** Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/ FT_114930014.html. Fecha de consulta: junio 2022. **3.** Ficha técnica Trajenta®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ ft/11707004/FT_11707004.html. Fecha de consulta: junio 2022.

# GLYXAMBI®: un solo comprimido una vez al día*†[1]

En cualquier momento del día

Con o sin comida

**En pacientes con una TFGe de 30 a <60 ml/min/1,73 m²[§||]**

**10/5 mg** 10 mg de empagliflozina
5 mg de linagliptina[1]

[§]En pacientes con DM2 y ECV establecida.

**En pacientes con una TFGe ≥60 ml/min/1,73 m² y que toleren GLYXAMBI® 10/5 mg, la dosis puede incrementarse para lograr un control glucémico adicional**

**25/5 mg** 25 mg de empagliflozina
5 mg de linagliptina[1]

**Para pacientes con DM2[‡]**

**AHORA INDICADO**

para uso con TFGe de hasta

**30** mL/min/1,73 m².[1]

[‡]En pacientes con DM2 y ECV establecida.

GLY0025.032022

*Para mejorar el control glucémico cuando la metformina y/o sulfonilurea y uno de los principios activos de GLYXAMBI® no logren un control glucémico adecuado o cuando estén siendo tratados con la combinación por separado de empagliflozina y linagliptina.[1] †En pacientes con una TFGe <30 ml/min/1,73 m², no se recomienda la administración de empagliflozina; GLYXAMBI® no se debe utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis.[1] ||En pacientes con DM2 y TFGe (ml/min/1,73 m²) o CrCl (ml/min) ≥60 iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg de empagliflozina. En pacientes con DM2 y TFGe (ml/min/1,73 m²) o CrCl (ml/min) de 45 a <60 mantener 10 mg de empagliflozina en caso de que ya estén tomando GLYXAMBI®, e iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En pacientes con DM2 y ECV establecida iniciar y mantener el tratamiento con 10 mg de empagliflozina hasta TFGe de 30. No se recomienda empagliflozina en <30ml/min.

**CrCl:** aclaramiento de creatinina; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.

**1.** Ficha técnica Glyxambi®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima. aemps.es/cima/dochtml/ft/1161146005/FT_1161146005.html. Fecha de consulta: junio 2022.

**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 la 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 la 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 la empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina una vez al día en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 $m^2$ (ver Tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de la empagliflozina es menor en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, en caso de que se requiera un control glucémico adicional se debe considerar la posibilidad de añadir otros antihiperglucemiantes. Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFGe o del CrCl, ver la Tabla 1. 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 la 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 edad avanzada se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver las 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 las secciones 4.4 y 5.2). *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 la 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

**Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis[a].**

| TFGe [ml/min/1,73 $m^2$] 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<br>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

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. Insuficiencia renal. En pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 $m^2$ 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 $m^2$ 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 la 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 la empagliflozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe ≥ 30 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 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. 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). 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 postcomercialización 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 postcomercialización 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. Insuficiencia cardiaca. La experiencia con empagliflozina en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en ensayos 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 cardiaca 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. 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 la sulfonilurea o de la 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*. 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 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 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 estudiado 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 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 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*. La 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 el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio. 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 linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la 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

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

| 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 postcomercialización con linagliptina. [4] derivado de la experiencia postcomercialización 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 bulloso 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 la empagliflozina frente al 9,7 % para el placebo). [#] ver sección 4.4 *ver subsección más adelante para información adicional.

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 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 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 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 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 la empagliflozina y la linagliptina en la leche materna. Los datos preclínicos 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 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 (≥ 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). 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 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: 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. La 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 la linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **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 Copovidona (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 Copovidona (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/marzo/2022. 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)”.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido*. Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 154,3 mg de lactosa anhidra. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido*. Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 107,4 mg de lactosa anhidra. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con borde biselado, grabado con la inscripción «S10» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (diámetro del comprimido: 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, ovalado, biconvexo, grabado con la inscripción «S25» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 11,1 mm, anchura del comprimido: 5,6 mm). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Diabetes mellitus tipo 2. Jardiance está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio ·en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia ·añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. Insuficiencia cardíaca. Jardiance está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Diabetes mellitus tipo 2:* La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFGe ≥60 ml/min/1,73 $m^2$ y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg (ver más abajo y sección 4.4). *Insuficiencia cardíaca.* La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. *Todas las indicaciones.* Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). Si se olvida tomar una dosis, esta se debe tomar en cuanto se acuerde el paciente; sin embargo, no se debe tomar una dosis doble el mismo día. *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal* En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina una vez al día en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 $m^2$ (ver Tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de la empagliflozina es menor en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, en caso de que se requiera un control glucémico adicional se debe considerar la posibilidad de añadir otros antihiperglucemiantes. Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFGe o del CrCl, ver la Tabla 1. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con o sin diabetes mellitus tipo 2, se puede iniciar o continuar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina hasta una TFGe de 20 ml/min/1,73 $m^2$ o un CrCl de 20 ml/min. La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). *Insuficiencia hepática.* No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Forma de administración Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Cetoacidosis Se han notificado casos raros de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis 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 cetoacidosis, 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 cetoacidosis son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes 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 cetoacidosis previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. Jardiance no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1. Los datos de un programa de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un aumento de la incidencia de cetoacidosis con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de la insulina en comparación con un placebo. Insuficiencia renal. Para la indicación de diabetes mellitus tipo 2, en los pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 $m^2$ o un CrCl <60 ml/min la dosis diaria de empagliflozina está limitada a 10 mg (ver sección 4.2). No se recomienda el tratamiento con empagliflozina cuando la TFGe es inferior a 30 ml/min/1,73 $m^2$ o el CrCl es inferior a 30 ml/min. Para la indicación de insuficiencia cardíaca, no se recomienda el tratamiento con Jardiance en pacientes con una TFGe <20 ml/min/1,73 $m^2$. La empagliflozina no se debe usar en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis. No se dispone de datos suficientes para respaldar su uso en estos pacientes (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 y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. Riesgo de hipovolemia. En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria 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, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo 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

**Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de la dosis[a].**

| Indicación | TFGe (ml/min/1,73 m²) o CrCl (ml/min) | Dosis diaria total |
|---|---|---|
| Diabetes mellitus tipo 2 | ≥60 | Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina.<br>En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg de empagliflozina. |
| | De 45 a <60 | Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina[b]. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya estén tomando Jardiance. |
| | De 30 a <45[b] | Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya estén tomando Jardiance. |
| | <30 | No se recomienda la empagliflozina. |
| Insuficiencia cardíaca (con o sin diabetes mellitus tipo 2) | ≥20 | La dosis diaria recomendada es 10 mg de empagliflozina. |
| | <20 | No se recomienda la 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.

de los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos. Pacientes de edad avanzada. El efecto de la empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo (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 complicadas del tracto urinario. Se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina (ver sección 4.8). En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina. Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier). Se han notificado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Jardiance 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 de 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. 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. 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 la empagliflozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe ≥30 ml/min/1,73 $m^2$) con y sin albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina. Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo. No se ha estudiado específicamente a pacientes con enfermedad infiltrativa o con miocardiopatía de Takotsubo. Por consiguiente, no se ha establecido la eficacia en estos pacientes. Análisis de orina. Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando Jardiance 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. Lactosa. Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Sodio. Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones farmacodinámicas. *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). *Insulina y secretagogos de insulina*. La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). Interacciones farmacocinéticas. *Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina.* Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). 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. No se ha estudiado 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. 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 Jardiance es adecuada. 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 de 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. La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la empagliflozina. Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. *Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos*. La 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 el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio. En base a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La 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. La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con principios activos 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 la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La 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. Los estudios de interacciones 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 linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Jardiance durante el embarazo. Lactancia. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Jardiance no debe utilizarse durante la lactancia. Fertilidad. No se han realizado estudios sobre el efecto de Jardiance en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales 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 Jardiance 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 Jardiance se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. *Diabetes mellitus tipo 2.* Se incluyeron un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales, 10.004 pacientes recibieron empagliflozina , ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina. En 6 ensayos controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, se incluyeron 3.534 pacientes, de los cuales, 1.183 se trataron con placebo y 2.351 con empagliflozina. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas). *Insuficiencia cardíaca*. Los estudios EMPEROR incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3.726) o fracción de eyección preservada (N = 5.985) tratados con 10 mg de empagliflozina o con un placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. La reacción adversa más frecuente de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved agrupados fue hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%). El perfil de seguridad global de la empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas. Tabla de reacciones adversas. En la tabla siguiente (Tabla 2) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias 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). Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Hipoglucemia*. La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como tratamiento de adición a linagliptina y metformina y como asociado al tratamiento de referencia para la combinación de

empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1%, empagliflozina 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5%, empagliflozina 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% a lo largo del ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg; 39,8%, empagliflozina 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1%, empagliflozina 25 mg: 57,7%, placebo: 58% durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó una frecuencia similar de hipoglucemia cuando se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 6,5%; placebo: 6,7%). *Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia).* No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a la insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0%, empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo: 0% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0%, empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo 0% a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 0,5%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina; empagliflozina 10 mg: 1,6%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina y con placebo como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a la insulina (empagliflozina 10 mg: 2,2%; placebo: 1,9%). *Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.* La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0%, 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. En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacientes con diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 2,3%; placebo: 0,8%) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 1,7%; placebo: 0,7%) cuando recibieron tratamiento con empagliflozina en comparación con el placebo. *Aumento de la micción.* 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 similar para placebo y para empagliflozina (<1%). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo (empagliflozina 10 mg: 0,9%; placebo 0,5%). *Infecciones del tracto urinario.* La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0% y 7,2%) y mayor 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 (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres. *Hipovolemia.* La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con 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.* La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre

**Tabla 2: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia postcomercialización.**

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|---|---|---|---|---|
| *Infecciones e infestaciones* | | Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[a]<br>Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis)[a] | | Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)* | |
| *Trastornos del metabolismo y de la nutrición* | Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)[a] | Sed | Cetoacidosis diabética* | | |
| *Trastornos gastrointestinales* | | Estreñimiento | | | |
| *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo* | | Prurito (generalizado)<br>Exantema | Urticaria<br>Angioedema | | |
| *Trastornos vasculares* | Hipovolemia[a] | | | | |
| *Trastornos renales y urinarios* | | Aumento de la micción[a] | Disuria | | Nefritis tubulointersticial |
| *Exploraciones complementarias* | | Aumento de los lípidos en suero[a] | Aumento de la creatinina en sangre/ disminución de la tasa de filtración glomerular[a]<br>Aumento del hematocrito[a] | | |

[a] ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional *ver sección 4.4

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 la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento. De manera uniforme, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: 3 ml/min/1,73 $m^2$). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos. *Aumento de los lípidos séricos*. Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empagliflozina 10 mg y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente, fueron: colesterol total, 4,9% y 5,7% frente a 3,5%; colesterol-HDL, 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; colesterol-LDL, 9,5% y 10,0% frente a 7,5%; triglicéridos, 9,2% y 9,9% frente a 10,5%. *Aumento del hematocrito*. Los cambios medios del hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0,1% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el hematocrito retornó hacia los valores iniciales después de un periodo de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento. 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 en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La 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 y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. Tratamiento. En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa Croscarmelosa sódica Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio Cubierta pelicular Hipromelosa Dióxido de titanio (E171) Talco Macrogol (400) Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres unidosis perforados de PVC/aluminio. Tamaños de envases 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.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 22/mayo/2014 Fecha de la última renovación: 14/febrero/2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 18/junio/2022. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **11. PRESENTACION Y PRECIOS.** Jardiance 10 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con pelicula: PVP+IVA: 55,45 € Jardiance 25 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con pelicula: PVP+IVA: 55,45 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. La indicación para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática está pendiente de la decisión administrativa sobre el precio y reembolso. El precio podría ser revisado tras la inclusión de la nueva indicación en la financiación pública.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Trajenta 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película de color rojo claro, redondo, de 8 mm de diámetro, grabado con la inscripción "D5" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trajenta está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como: monoterapia • cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; tratamiento en combinación • con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal. *Insuficiencia hepática.* Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes. *Personas de edad avanzada.* No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. Forma de administración. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** General. No se debe utilizar linagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hipoglucemia. La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina en tratamiento en combinación con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección 4.8). Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2). Pancreatitis aguda. El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con 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 de Trajenta; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de Trajenta. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Penfigoide bulloso. Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes tratados con 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 Trajenta si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Evaluación *in vitro* de interacciones. 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. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P. Evaluación *in vivo* de interacciones. *Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina.* Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo. *Rifampicina*: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la $C_{max}$ de la linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. *Ritonavir*: la administración concomitante 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 el CYP3A4, aumentó el AUC y la $C_{max}$ de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante 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. *Metformina*: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos. *Sulfonilureas*: la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida). *Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos.* En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT). *Metformina*: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. *Sulfonilureas*: la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la $C_{max}$ de la glibenclamida. Puesto que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9. *Digoxina*: la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P. *Warfarina*: dosis

múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única. *Simvastatina*: dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supraterapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la $C_{max}$ plasmática, en un 10 %. *Anticonceptivos orales*: la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de linagliptina durante el embarazo. Lactancia. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con linagliptina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Fertilidad. No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de linagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (63,4 % frente a 59,1 %). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (4,3 % frente a 3,4 %). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la "hipoglucemia", observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,8 % frente a un 7,6 % en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, un 4,9 % de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de la linagliptina. De éstas, un 4,0 % fueron leves, un 0,9 % fueron moderadas y un 0,1 % se clasificaron como de intensidad grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo). Tabla de reacciones adversas. A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina, añadida a metformina más una sulfonilurea y añadida a insulina). Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina: - en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas, - en monoterapia con una duración ≥ 12 semanas, - en combinación con metformina, - en combinación con metformina + sulfonilurea, - en combinación con metformina y empagliflozina, - en combinación con insulina, con o sin metformina. En la tabla siguiente (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia o en combinación según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias 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) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA). En el estudio CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o en combinación en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

| **Clasificación por órganos y sistemas**<br>Reacción adversa | **Frecuencia de la reacción adversa** |
|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | |
| Nasofaringitis | poco frecuente |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | |
| Hipersensibilidad<br>(p. ej., hiperreactividad bronquial) | poco frecuente |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | |
| Hipoglucemia[1] | muy frecuente |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | |
| Tos | poco frecuente |
| **Trastornos gastrointestinales** | |
| Pancreatitis | rara[#] |
| Estreñimiento[2] | poco frecuente |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | |
| **Clasificación por órganos y sistemas**<br>Reacción adversa | **Frecuencia de la reacción adversa** |
| Angioedema* | rara |
| Urticaria* | rara |
| Exantema* | poco frecuente |
| Penfigoide bulloso | rara[#] |
| **Exploraciones complementarias** | |
| Amilasa elevada | poco frecuente |
| Lipasa elevada** | frecuente |

* Basado en la experiencia poscomercialización. ** Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos. [#] Basado en el *estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA)*, ver también más adelante. [1] Reacción adversa observada en combinación con metformina más sulfonilurea. [2] Reacción adversa observada en combinación con insulina.

riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida (ver sección 5.1). En el estudio se incluyó a 3.494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y a 3.485 pacientes tratados con el placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la $HbA_{1c}$ y los factores de riesgo CV. La incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la observada en los pacientes tratados con el placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron similares al perfil de seguridad de la linagliptina previamente conocido. En la población tratada, se notificaron acontecimientos de hipoglucemia grave (que requirieron asistencia) en el 3,0 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 3,1 % de los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando sulfonilureas al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,0 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 1,7 % en los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 4,9 % en los tratados con el placebo. En el período de observación global del estudio, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con el placebo. 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. 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9 Sobredosis.** Síntomas. 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, si procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**. Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Manitol. Almidón pregelatinizado (de maíz). Almidón de maíz. Copovidona. Estearato de magnesio. Cubierta pelicular. Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. 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.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísters unidosis perforados de alu/alu en envases que contienen 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173. D-55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/707/001 (10 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/002 (14 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/003 (28 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/004 (30 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/005 (56 x 1 comprimidos).EU/1/11/707/006 (60 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/007 (84 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/008 (90 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/009 (98 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/010 (100 x 1 comprimidos). EU/1/11/707/011 (120 x 1 comprimidos). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 24 de agosto de 2011 Fecha de la última renovación: 22 de marzo de 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 31 de octubre de 2019. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **13. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Trajenta 5 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA=55,75 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.