



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-12552179- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-12552179- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLYXAMBI / LINAGLIPTINA - EMPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMPAGLIFLOZINA 10 mg - LINAGLIPTINA 5 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMPAGLIFLOZINA 25 mg - LINAGLIPTINA 5 mg, aprobada por Certificado N° 58.247.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLYXAMBI / LINAGLIPTINA - EMPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMPAGLIFLOZINA 10 mg – LINAGLIPTINA 5 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMPAGLIFLOZINA 25 mg - LINAGLIPTINA 5 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2019-76717864-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-76717574-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.247, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-12552179-APN-DGA#ANMAT

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
--

**GLYXAMBI®
LINAGLIPTINA
EMPAGLIFLOZINA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

INDUSTRIA ALEMANA

Los comprimidos recubiertos de GLYXAMBI® (10mg/5mg) contienen:

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanil]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina)	10 mg
--	-------

1H-Purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metil]- (= linagliptina)	5 mg
--	------

Excipientes:

Manitol, Almidón pregelatinizado, Almidón de Maíz, Copovidona, Crospovidona, Talco, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro amarillo, c.s.

Los comprimidos recubiertos de GLYXAMBI® (25mg/5mg) contienen:

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanil]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina)	25 mg
--	-------

1H-Purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metil]- (= linagliptina)	5 mg
--	------

Excipientes:

Manitol, Almidón pregelatinizado, Almidón de Maíz, Copovidona, Crospovidona, Talco, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral

CODIGO ATC: A10BD19**INDICACIONES**

GLYXAMBI® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA**Combinación de empagliflozina/linagliptina**

El mecanismo de acción de la empagliflozina, que es independiente de la vía metabólica de la insulina y de la función de las células β , es diferente y, a la vez, complementario de los mecanismos de los medicamentos que existen actualmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Por lo

tanto, se comprobó que la eficacia de la empagliflozina se suma al efecto de todos aquellos fármacos que tienen otros mecanismos de acción, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

La combinación de empagliflozina y linagliptina, tras la administración de una dosis única por vía oral, evidenció un efecto superior sobre el control glucémico en comparación con las respectivas monoterapias evaluadas en ratas ZDF diabéticas. El tratamiento crónico con empagliflozina en combinación con linagliptina mejoró significativamente la sensibilidad a la insulina (evaluada mediante estudios de *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico) en ratones db/db diabéticos. La mejora en la sensibilidad a la insulina fue significativamente superior con la combinación, en comparación con las monoterapias.

Empagliflozina

La empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2, con un valor de IC₅₀ de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC₅₀ de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en el intestino. En los riñones, la glucosa filtrada se reabsorbe casi por completo a través del SGLT-2 (hasta un 90%) y en un menor grado por el SGLT-1, localizados en los segmentos S1 y S3 del túbulo proximal de la nefrona, respectivamente. La empagliflozina, al inhibir la reabsorción de la glucosa en los riñones, conduce a un aumento de la excreción urinaria de glucosa que desencadena un descenso de la glucemia tras la administración de una dosis oral única, y también en el contexto del tratamiento crónico. Además, el efecto glucosúrico de la empagliflozina, que conduce a una pérdida calórica, se tradujo en un descenso del peso corporal.

La empagliflozina mejora el control glucémico en los pacientes con DMT2 mediante la reducción de la reabsorción de la glucosa a nivel renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético varía en función de la concentración de glucosa en sangre y la TFG (tasa de filtración glomerular). Mediante la inhibición del SGLT-2 en los pacientes con DMT2 e hiperglucemia, el exceso de glucosa se excreta a través de la orina.

Este mecanismo de acción de la empagliflozina, que es independiente de la insulina, contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia.

La glucosuria que se observa con la empagliflozina está acompañada de un ligero aumento de diuresis que podría contribuir a una reducción moderada y sostenida de la presión arterial.

Linagliptina

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4, una enzima que está involucrada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón tipo 1, polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa). La linagliptina se une de manera muy eficaz a la DPP-4 de manera reversible y conduce así a un incremento sostenido y a una prolongación de los niveles de incretinas activas. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y evidencia una selectividad 10000 veces mayor en comparación con la actividad relacionada con la DPP-8 o la DPP-9 in vitro. GLP-1 y GIP incrementan la biosíntesis de insulina y la secreción de estas sustancias a partir de las células beta del páncreas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón a partir de las células alfa del páncreas, lo cual se traduce en una reducción de la producción hepática de glucosa. La linagliptina incrementa de manera dependiente de la glucosa la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón glucosadependiente, lo cual se traduce en una mejoría general de la homeostasis de la glucosa.

Estudios clínicos

Un total de 2173 pacientes con DMT2 y control glucémico inadecuado, fueron tratados en estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de GLYXAMBI®; 1005 pacientes fueron tratados con empagliflozina 10 o 25 mg, y linagliptina 5 mg. En los estudios clínicos, los pacientes fueron tratados por períodos de hasta 24 o 52 semanas.

GLYXAMBI® en adición a metformina

En un estudio de diseño factorial, los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina, 24 semanas de tratamiento con GLYXAMBI® 10 mg/5 mg y GLYXAMBI® 25 mg/5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los valores de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas (GPA) en

comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con empagliflozina 10 o 25 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, GLYXAMBI® brindó mejorías estadísticamente significativas en términos de peso corporal.

Una mayor proporción de pacientes con un valor basal de HbA1c ≥ 7,0% y tratados con GLYXAMBI® logró un valor objetivo de HbA1c de < 7% en comparación con los componentes individuales (Tabla 1). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina/linagliptina, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica evidenciaron una disminución, que fue de -5,6/-3,6 mmHg (p<0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS [presión arterial sistólica] y PAD [presión arterial diastólica]) para GLYXAMBI® 25 mg/5 mg. y de -4,1/-2,6 mmHg (p < 0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para GLYXAMBI® 10 mg/5 mg.

Se observaron reducciones clínicamente significativas en los valores de HbA1c (Tabla 1) y en la presión arterial tanto sistólica como diastólica en la semana 52, que fueron de -3,8/-1,6 mmHg (p<0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para GLYXAMBI® 25 mg/5 mg, y de -3,1/-1,6 mmHg (p<0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para GLYXAMBI® 10 mg/5 mg.

Luego de las 24 semanas, el tratamiento de rescate fue usado en 1 (0,7%) paciente tratado con GLYXAMBI® 25 mg/5 mg y en 3 (2,2%) pacientes tratados con GLYXAMBI® 10 mg/5 mg, en comparación con 4 (3,1%) pacientes tratados con linagliptina 5 mg y 6 (4,3%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y 1 (0,7 %) paciente tratado con empagliflozina 10 mg.

Tabla 1 Parámetros de eficacia en un estudio clínico en el cual se efectuó una comparación entre GLYXAMBI® y los componentes individuales como tratamiento complementario en pacientes que no habían logrado un control adecuado con metformina

	GLYXAMBI® 25 mg/5 mg	GLYXAMBI® 10 mg/5 mg	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
Criterio de valoración primario: HbA1c (%) – 24 semanas					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media del nivel basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Cambio respecto del valor basal en la semana 24 ¹ :					
- media ajustada ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparación vs. empagliflozina ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- IC 95,0%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25			
- valor p	<0,0001	<0,0001			
Comparación vs. linagliptina 5mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)			
- IC 95,0%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21			
- valor p	<0,0001	<0,0001			
HbA1c (%) – 52 semanas⁴					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media del nivel basal (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Cambio respecto del valor basal en la semana 52 ¹ :					
- media ajustada ² (SE)	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)			
- IC 95,0%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17			
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)			
- IC 95,0%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37			

Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dl] - 24 semanas					
Cantidad de pacientes analizados	133	134	139	136	127
Media del nivel basal (SE)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Cambio respecto del valor basal en la semana 24 ¹ :					
- media ajustada ² (SE)	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparación vs. empagliflozina ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)			
- IC 95,0%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37			
- valor p	<0,0001	0,0015			
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)			
- IC 95,0%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03			
- valor p	<0,0001	<0,0001			
Criterio de valoración secundario clave: Peso corporal [kg] - 24 semanas					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media del nivel basal (SE)	85,47 (1,64)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Cambio respecto del valor basal en la semana 24 ¹ :					
- media ajustada ^{2,3} (SE)	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	-2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :					
- media ajustada ² (SE)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)			
- IC 95,0%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05			
- valor p	<0,0001	<0,0001			
Criterio de valoración secundario clave: Pacientes con HbA_{1c} <7% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	123 (100,0)	128 (100,0)	132 (100,0)	125 (100,0)	119 (100,0)
Pacientes con HbA _{1c} <7% en la semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina:	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- cociente de probabilidades	4,191	4,500			
- IC 95,0%	2,319, 7,573	2,474, 8,184			
- valor p	<0,0001	<0,0001			
Comparación ⁵ vs. linagliptina 5 mg:			--	--	--
- cociente de probabilidades	3,495	2,795			
- IC 95,0%	1,920, 6,363	1,562, 5,001			
- valor p	<0,0001	0,0005			

¹ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

² Media ajustada por valor basal y estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG_e (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones versus empagliflozina fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg vs. empagliflozina 25 mg: media ajustada 0,19 (IC 95% -0,65, 1,03) kg; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg vs. empagliflozina 10 mg: -0,07 (-0,91, 0,77) kg)

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG_e (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de HbA_{1c} de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo de pacientes preespecificado, con un valor basal de HbA_{1c} mayor o igual a 8,5%, la reducción respecto del nivel basal lograda en los niveles de HbA_{1c} con GLYXAMBI® 25 mg/5 mg fue -1,8% a las 24 semanas (p < 0,0001 versus linagliptina 5 mg, p < 0,001 versus empagliflozina 25 mg) y -1,8% a las 52 semanas (p < 0,0001 versus linagliptina 5 mg, p < 0,05 versus empagliflozina 25 mg) y con GLYXAMBI® 10 mg/5 mg fue -1,6% a las 24 semanas (p < 0,01 versus linagliptina 5 mg, no especific. versus

empagliflozina 10 mg) y -1,5% a las 52 semanas (p < 0,01 versus linagliptina 5 mg, no especific. versus empagliflozina 10mg).

GLYXAMBI® en pacientes sin tratamiento previo

En un estudio de diseño factorial, después de 24 semanas de tratamiento, GLYXAMBI® 25 mg/5 mg administrado en pacientes sin tratamiento previo ofreció una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c en comparación con linagliptina 5 mg, pero no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre GLYXAMBI® 25 mg/5 mg y empagliflozina 25 mg (Tabla 2). GLYXAMBI® 10 mg/5 mg tuvo una disminución de 0,4% en los niveles de HbA1c en comparación con la empagliflozina 10 mg. En comparación con linagliptina 5 mg, ambas dosis de GLYXAMBI® brindaron mejorías estadísticamente importantes en términos del peso corporal. Luego de 24 semanas de tratamiento con GLYXAMBI®, los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica se redujeron, a razón de -2,9/-1,1 mmHg (no especificado versus linagliptina 5 mg para PAS y PAD) para GLYXAMBI® 25 mg/5 mg y -3,6/-0,7 mmHg (p < 0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, no especific. para PAD) para GLYXAMBI® 10 mg/5 mg. El tratamiento de rescate fue usado en 2 (1,5 %) pacientes tratados con GLYXAMBI® 25 mg/5 mg y en 1 (0,7%) paciente tratado con GLYXAMBI® 10 mg/5 mg en comparación con 11 (8,3%) pacientes tratados con linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado con empagliflozina 25 mg y 4 (3,0%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg.

Tabla 2 Parámetros de eficacia en un estudio clínico en el cual se efectuó una comparación entre GLYXAMBI® y los componentes individuales como tratamiento complementario en pacientes sin tratamiento previo

	GLYXAMBI® 25 mg/5 mg	GLYXAMBI® 10 mg/5 mg	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
Criterio de valoración primario: HbA1c (%) – 24 semanas					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media del nivel basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Cambio respecto del valor basal en la semana 24 ¹ :					
- media ajustada ² (SE)	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparación vs. empagliflozina ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)			
- IC 95,0%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21			
- valor p	0,1785	No evaluado			
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)			
- IC 95,0%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37			
- valor p	<0,0001	No evaluado			
HbA1c (%) – 52 semanas⁴					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media del nivel basal (SE)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Cambio respecto del valor basal en la semana 52 ¹ :					
- media ajustada (SE)	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparación vs. empagliflozina ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- media ajustada (SE)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)			
- IC 95,0%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14			
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada (SE)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)			
- IC 95,0%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48			

	GLYXAMBI® 25 mg/5 mg	GLYXAMBI® 10 mg/5 mg	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
Criterio de valoración secundario clave: GPA [mg/dl] - 24 semanas					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media del nivel basal (SE)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Cambio respecto del valor basal en la semana 24 ¹ :					
- media ajustada ² (SE)	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparación vs. empagliflozina ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)			
- IC 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61			
- valor p	no evaluado	no evaluado			
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)			
- IC 95,0%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88			
- valor p	no evaluado	no evaluado			
Criterio de valoración secundario clave: Peso corporal [kg] - 24 semanas					
Cantidad de pacientes analizados	134	135	133	132	133
Media del nivel basal (SE)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Cambio respecto del valor basal en la semana 24 ¹ :					
- media ajustada ³ (SE)	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparación vs. linagliptina 5 mg ¹ :			--	--	--
- media ajustada ² (SE)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)			
- IC 95,0%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95			
- valor p	no evaluado	no evaluado			
Criterio de valoración secundario clave: Pacientes con HbA_{1c} <7% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Con HbA _{1c} <7% en la semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparación ⁵ vs. empagliflozina:	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- cociente de probabilidades	1,893	2,961			
- IC 95,0%	1,095, 3,274	1,697, 5,169			
- valor p	No evaluado	No evaluado			
Comparación ⁵ vs. linagliptina 5 mg:			--	--	--
- cociente de probabilidades	3,065	4,303			
- IC 95,0%	1,768, 5,314	2,462, 7,522			
- valor p	No evaluado	No evaluado			

¹ Extrapolación de la última observación (previa al rescate glucémico) (LOCF).

² Media ajustada por valor basal y estratificación.

³ El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFG_e (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (LOCF). Las comparaciones versus empagliflozina fueron de naturaleza exploratoria, y no forman parte de las pruebas jerárquicas (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg vs. empagliflozina 25 mg: media ajustada 0,19 (IC 95% -0,65, 1,03) kg; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg vs. empagliflozina 10 mg: -0,07 (-0,91, 0,77) kg)

⁴ No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios. La especificación "no evaluado" significa que falló la prueba jerárquica previa en la secuencia confirmatoria, por lo que no se realizó una prueba posterior.

⁵ La regresión logística incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo de pacientes preespecificado, con un valor basal de HbA1c mayor o igual a 8,5%, la reducción respecto del nivel basal lograda en los niveles de HbA1c con GLYXAMBI® 25 mg/5 mg fue -1,9% a las 24 semanas (p < 0,0001 versus linagliptina 5 mg, no especific. versus empagliflozina 25 mg) y -2,0% a las 52 semanas (p < 0,0001 versus linagliptina 5 mg, p < 0,05 versus empagliflozina 25 mg) y con GLYXAMBI® 10 mg/5 mg fue -1,9% a las 24 semanas (p < 0,0001 versus linagliptina 5 mg, p < 0,05 versus empagliflozina 10 mg) y -2,0% a las 52 semanas (p < 0,0001 versus linagliptina 5 mg, p < 0,05 versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina 5 mg, el tratamiento durante 24 semanas tanto con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg como con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA1c, GPA y peso corporal en comparación con el placebo/linagliptina 5 mg. Una cantidad estadísticamente significativa de pacientes con un valor basal de HbA1c ≥7,0% y tratados con ambas dosis de empagliflozina/linagliptina logró un valor objetivo de HbA1c de <7% en comparación con el placebo/linagliptina 5 mg (Tabla 3). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina/linagliptina, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica evidenciaron una disminución, que fue de -2,6/-1,1 mmHg (no especific. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y de -1,3/-0,1 mmHg (no especific. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Después de 24 semanas, se observó el uso de tratamiento de rescate en 4 (3,6%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg y en 2 (1,8%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, en comparación con 13 (12,0%) pacientes tratados con placebo/linagliptina 5 mg.

Tabla 3 Parámetros de eficacia en el estudio clínico con los que se comparó la empagliflozina frente al placebo como tratamiento complementario en pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina y linagliptina 5mg

	Metformina + Linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA1c (%) - 24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación vs. placebo (media ajustada)	-0,79 (-1,02, -0,55)	-0,70 (-0,93, -0,46)	
(IC del 95%) ²	p<0,0001	p<0,0001	
GPA (mg/dL) – 24 semanas³			
N	109	10	106
Nivel basal (media)	167,9	170,1	162,9

Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparación vs. Placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	
Peso corporal-24 semanas³			
N	109	110	106
Nivel basal (media) en kg	88,4	84,4	82,3
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparación vs. Placebo (media ajustada) (IC del 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA1c <7% con un valor basal de HbA1c ≥7% - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparación vs. Placebo (Cociente de probabilidades) (IC del 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹Los pacientes aleatorizados a los grupos de empagliflozina 10 mg o 25 mg estaban recibiendo GLYXAMBI® 10 mg/5 mg o 25 mg/5 mg con tratamiento de base de metformina.

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

³El modelo MMRM incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica, visita, e interacción entre visita y tratamiento, sobre la base del FAS (OC). Para los valores de GPA, también se incluye el valor basal de GPA. Para el valor del peso, también se incluye el valor basal del peso.

⁴No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.

⁵La regresión logística incluye valor basal de HbA1c, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de HbA1c de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,3% a las 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg del -1,3% a las 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg).

Linagliptina 5 mg en pacientes en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina 10 mg y metformina

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina 10 mg y metformina, el tratamiento durante 24 semanas con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg brindó mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de HbA1c, y GPA en comparación con placebo/empagliflozina 10 mg. En comparación con placebo/empagliflozina 10 mg, empagliflozina 10

mg/linagliptina 5 mg brindó resultados similares respecto del peso corporal. Una cantidad estadísticamente significativa de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg logró un valor objetivo de HbA1c de $< 7\%$ en comparación con placebo/empagliflozina 10 mg (Tabla 4). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica fueron similares a las del placebo/empagliflozina 10 mg (no especif. para PAS y PAD).

Después de 24 semanas, se observó el uso de tratamiento de rescate en 2 (1,6%) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, y en 5 (4,0%) pacientes tratados con placebo/empagliflozina 10 mg.

En un subgrupo preespecificado de pacientes (n=66) con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (n=31) fue del -0,97% a las 24 semanas (p=0,0875 versus placebo/empagliflozina 10 mg).

Linagliptina 5 mg en pacientes en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina 25 mg y metformina

En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina 25 mg y metformina, el tratamiento durante 24 semanas con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg brindó mejoras estadísticamente significativas en los parámetros de HbA1c, y GPA en comparación con placebo/empagliflozina 25 mg. En comparación con placebo/empagliflozina 25 mg, empagliflozina 25mg/linagliptina 5 mg brindó resultados similares respecto del peso corporal. Una mayor cantidad estadísticamente significativa de pacientes con un valor basal de HbA1c $\geq 7,0\%$ y tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg logró un valor objetivo de HbA1c de $< 7\%$ en comparación con placebo/empagliflozina 25 mg (Tabla 4). Luego de 24 semanas de tratamiento con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica fueron similares a las del placebo/empagliflozina 25 mg (no especif. para PAS y PAD).

Después de 24 semanas, se observó el uso de tratamiento de rescate en 0 (0,0%) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, y en 3 (2,7%) pacientes tratados con placebo/empagliflozina 25 mg.

En un subgrupo preespecificado de pacientes (n=42) con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro HbA1c lograda con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (n=20) fue del -1,16% a las 24 semanas (p=0,0046 versus placebo+empagliflozina 25 mg).

Tabla 4 Parámetros de eficacia en los estudios clínicos con los que se comparó GLYXAMBI® 10 mg/5 mg frente a empagliflozina 10 mg así como GLYXAMBI® 25 mg/5 mg frente a empagliflozina 25 mg como tratamiento complementario en pacientes en los que no se logra un control adecuado con empagliflozina 10 mg/25 mg y metformina

	Metformina + Empagliflozina 10 mg		Metformina + Empagliflozina 25 mg	
	Linagliptina 5	Placebo	Linagliptina 5	Placebo
HbA1c (%) – 24 semanas¹				
N	122	125	109	108
Nivel basal (media)	8,04	8,03	7,82	7,88
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC 95%)	-0,32 (-0,52, -0,13) p=0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p<0,0001	
GPA (mg/dl) – 24 semanas¹				
N	120	123	107	107
Nivel basal (media)	157,9	155,6	152,3	155,0
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-8,0	3,7	-12,3	-4,4
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC 95%)	-11,7 (-20,6, -2,8) p=0,0103		-7,9 (-15,6, -0,2) p=0,0452	
Peso corporal – 24 semanas¹				

N	120	124	109	107
Nivel basal (media) en kg	88,47	85,58	85,86	89,93
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	-0,20	-0,79	-0,17	-0,26
Comparación vs. placebo (media ajustada) (IC 95%)	0,60 (-0,10, 1,30) p=0,0945		0,09 (-0,63, 0,82) p=0,8008	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA_{1c} <7% con un valor basal de HbA_{1c} ≥7% – 24 semanas²				
N	116	119	100	107
Pacientes (%) que logran un valor de A1c <7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparación vs. placebo (cociente de probabilidades) (IC 95%) ³	3,965 (1,771, 8,876) p=0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p<0,0001	

Los pacientes aleatorizados al grupo de linagliptina 5 mg estaban recibiendo comprimidos de combinación a dosis fija de GLYXAMBI® 10 mg/5 mg más metformina o bien comprimidos de combinación a dosis fija de GLYXAMBI® 25 mg/5 mg más metformina; los pacientes aleatorizados al grupo de placebo estaban recibiendo placebo más empagliflozina 10 mg más metformina o bien placebo más empagliflozina 25 mg más metformina.

- 1 El modelo MMRM incluye valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica, visita, e interacción entre visita y tratamiento, sobre la base del FAS (OC). Para los valores de GPA, también se incluye el valor basal de GPA.
- 2 No evaluado para la determinación de la significancia estadística; no forma parte del procedimiento analítico secuencial para los criterios de valoración secundarios.
- 3 La regresión logística incluye valor basal de HbA_{1c}, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de HbA_{1c} de 7% o más en el nivel basal.

Parámetros de laboratorio

Incremento del Hematocrito

En un análisis controlado con placebo, los cambios promedios desde la línea de base en el hematocrito fueron de 3,3% y 4,2% para GLYXAMBI® 10mg/5mg y 25mg/5mg, respectivamente, en comparación con el 0,2% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME®, los valores de hematocrito volvieron hacia los valores basales después de un período de seguimiento de 30 días después de suspender el tratamiento.

Aumento de lípidos en suero

En un análisis controlado con placebo, los aumentos promedio respecto al inicio para GLYXAMBI® 10mg/5mg y 25mg/5mg versus placebo, respectivamente, fueron: colesterol total un 3,2% y 4,6% versus 0,5%; HDL-colesterol 8,5% y 6,2% frente a 0,4%; LDL-colesterol en un 5,8% y un 11,0% frente a 3,3% y triglicéridos -0,5% y 3,3% frente a 6,4%.

Seguridad cardiovascular

En el estudio EMPA-REG OUTCOME, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo del criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal (MACE-3) en un 14% cuando se adiciona al tratamiento estándar en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Este resultado fue debido a una reducción del 38% en la mortalidad cardiovascular sin diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal.

En el estudio CARMELINA, la linagliptina no aumentó el riesgo del criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (MACE-3) [Razón de riesgos instantáneos (HR)=1,02; (IC del 95% 0,89, 1,17); p=0,0002 para no inferioridad] o el riesgo de criterio de valoración combinado de muerte renal, ESRD (enfermedad renal en estadio final, por su sigla en

inglés: *end-stage renal disease*), 40% o mayor disminución sostenida en TFGe [HR=1,04; (IC del 95% 0,89, 1,22)], cuando se agregó al tratamiento estándar en los pacientes adultos con DMT2 con riesgo cardiovascular elevado según lo evidenciado en los antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida. Además, la linagliptina no aumentó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca [HR=0,90; (IC del 95% 0,74, 1,08)]. No se observó aumento del riesgo de muerte CV o de mortalidad por todas las causas. Los datos de seguridad evidenciados en este estudio estaban acordes con el perfil previamente conocido de seguridad de linagliptina.

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de los efectos del GLYXAMBI® en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

FARMACOCINÉTICA

Farmacocinética de la combinación a dosis fija

La velocidad y el grado de absorción de empagliflozina y de linagliptina en la combinación de empagliflozina/linagliptina son equivalentes a la biodisponibilidad de empagliflozina y de linagliptina cuando se administran como comprimidos individuales.

La farmacocinética de empagliflozina y de linagliptina ha sido ampliamente caracterizada en voluntarios sanos y en pacientes con DMT2. No se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en términos de farmacocinética entre los voluntarios sanos y los pacientes con DMT2.

Farmacocinética de los componentes individuales

Empagliflozina

Absorción

Tras la administración por vía oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 h pos-dosis. Las concentraciones plasmáticas se redujeron siguiendo un patrón bifásico con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta.

Con un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de empagliflozina se alcanzaron para la quinta dosis. La exposición sistémica se incrementó de manera proporcional a la dosis en el caso de las dosis únicas y del estado de equilibrio, lo que sugiere una farmacocinética lineal con respecto al tiempo.

La ingesta de una comida con alto contenido graso y alto contenido calórico previa a la toma de 25 mg de empagliflozina dio lugar a una exposición ligeramente menor en comparación con la administración en ayunas. Este efecto no se consideró clínicamente relevante, con lo cual empagliflozina puede tomarse con las comidas o alejada de ellas.

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio se estimó en un valor de 73,8 L, sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional. Tras la administración de una solución oral de empagliflozina radiomarcada con [^{14}C] a sujetos sanos, su distribución en los glóbulos rojos fue de aproximadamente el 36,8% y el índice de unión a las proteínas plasmáticas fue del 86,2%.

Biotransformación

No se identificó ningún metabolito mayor de empagliflozina en el plasma humano; los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (glucurónidos 2-O-, 3-O- y 6-O). La exposición sistémica de cada metabolito fue de menos del 10% del total del material relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es la glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente de empagliflozina se estimó en 12,4 h, y la depuración oral aparente fue de 10,6 L/h sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional. Las variabilidades

intersujeto y residuales de la depuración oral de empagliflozina fueron del 39,1% y del 35,8%, respectivamente. En concordancia con su vida media, en el estado de equilibrio se observó una acumulación de hasta un 22 %, con respecto al AUC plasmática. Tras la administración de una solución oral de empagliflozina radiomarcada con [¹⁴C] a sujetos sanos, aproximadamente el 95,6% de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó en las heces (41,2%) o en la orina (54,4%). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco recuperada en las heces correspondió a fármaco original inalterado y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina era fármaco original inalterado.

Linagliptina

Absorción

Tras la administración por vía oral, linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas pico alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas post-dosis.

Tras la administración de un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzaron para la tercera dosis. El AUC en plasma se incrementó aproximadamente un 33% luego de la administración de dosis de 5 mg en estado de equilibrio en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intrasujeto e intersujeto para el AUC fueron bajos (12,6% y 28,5%, respectivamente). El AUC en plasma aumentó de una manera menor a la proporcional a la dosis.

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente el 30%. Dado que la coadministración de la linagliptina junto con una comida con alto contenido graso y alto contenido calórico no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, la linagliptina puede administrarse junto con las comidas o alejada de ellas.

Distribución

Como resultado de la unión a los tejidos, la media del volumen aparente de distribución en estado de equilibrio tras la administración de una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 1110 litros, lo cual indica que la linagliptina se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas de la linagliptina es dependiente de la concentración, y se reduce de aproximadamente un 99 % con 1 nmol/L a 75-89% con ≥ 30 nmol/L, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 conforme mayor es la concentración de linagliptina. Con concentraciones altas, en las cuales la saturación de DPP-4 es completa, un 70-80% de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas fuera de la DPP-4, con lo cual un 20-30% correspondió a fármaco no ligado en plasma.

Biotransformación

El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Tras la administración de una dosis oral de linagliptina radiomarcada con [¹⁴C] de 10 mg, solo el 5 % de la radioactividad se excretó en la orina. El metabolito principal, con una exposición relativa del 13,3% de la dosis de linagliptina en estado de equilibrio, fue farmacológicamente inactivo y, por ende, no contribuye a la acción inhibitoria de la DPP-4 en plasma de la linagliptina.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas descendieron de manera al menos bifásica, con una vida media terminal prolongada (más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión estrecha y de tipo saturable de la linagliptina a la DPP-4 y no contribuye a la acumulación del fármaco. La vida media efectiva para la acumulación, según lo determinado a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas.

Tras la administración de una dosis oral de linagliptina radiomarcada con [¹⁴C] a sujetos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80%) o en la orina (5%) dentro de los 4 días subsiguientes a la administración. La depuración renal en estado de equilibrio dinámico fue de aproximadamente 70 ml/min.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de la posología de GLYXAMBI® en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base de los datos de farmacocinética.

Empagliflozina

En los pacientes con insuficiencia renal (IR) leve (TFGe: 60 - <90 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe: 30 - <60 ml/min/1,73 m²) y grave (TFGe: <30 ml/min/1,73 m²) y en los pacientes con enfermedad renal en estadio final (*end-stage renal disease*, ESRD), el valor de AUC de la empagliflozina se incrementó aproximadamente un 18%, un 20%, un 66% y un 48%, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Los niveles plasmáticos pico fueron similares en los pacientes con un cuadro moderado de IR o de ESRD en comparación con los sujetos sanos. Los niveles plasmáticos pico fueron aproximadamente un 20% más altos en los pacientes con IR leve y grave en comparación con los sujetos sanos. El análisis de farmacocinética poblacional indicó que la depuración oral aparente de la empagliflozina se redujo con un descenso en la TFGe, lo cual condujo a un incremento en la exposición al fármaco. No se recomienda ningún ajuste de la posología en los pacientes con IR sobre la base de los datos de farmacocinética.

Linagliptina

Se llevó a cabo un estudio para comparar la farmacocinética en pacientes con IR leve (50 a <80 ml/min), moderada (30 a <50 ml/min) y grave (<30 ml/min) y en pacientes con ESRD con tratamiento de hemodiálisis. También se compararon pacientes con DMT2 e IR grave (<30 ml/min) frente a pacientes con DMT2 con función renal normal.

En condiciones de equilibrio, la exposición a linagliptina en pacientes con IR leve fue comparable a la observada en los sujetos sanos. En los pacientes con IR moderada, se observó un incremento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con los sujetos control. La exposición en los pacientes con DMT2 e IR grave se incrementó aproximadamente 1,4 veces en comparación con los pacientes con DMT2 y función renal normal. Las predicciones en estado de equilibrio para el AUC de la linagliptina en pacientes con ESRD indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con IR moderada o grave. Además, no se espera que la linagliptina se elimine en un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Asimismo, la insuficiencia renal leve no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la linagliptina en pacientes con DMT2, según lo evaluado a través de los análisis de farmacocinética poblacional.

Insuficiencia hepática

Sobre la base de los datos de farmacocinética de los dos componentes individuales, no se recomienda ningún ajuste de la posología de GLYXAMBI® en los pacientes con insuficiencia hepática.

Índice de masa corporal (IMC)

No se requiere ningún ajuste de la posología de GLYXAMBI® en función del IMC. El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la empagliflozina o de la linagliptina sobre la base de lo determinado mediante el análisis de farmacocinética poblacional.

Género

No se requiere ningún ajuste de la posología de GLYXAMBI® en función de este parámetro. El género no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la empagliflozina o de la linagliptina sobre la base de lo determinado mediante el análisis de farmacocinética poblacional.

Raza

No se requiere ningún ajuste de la posología de GLYXAMBI® sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional y de estudios de fase I específicos sobre el tema.

Pacientes geriátricos

La edad no tuvo ninguna repercusión clínicamente significativa sobre la farmacocinética de la empagliflozina o de la linagliptina sobre la base de lo determinado mediante el análisis de farmacocinética

poblacional. Los sujetos de edad avanzada (65 a 80 años de edad) tuvieron concentraciones plasmáticas comparables de linagliptina en comparación con los sujetos de menor edad.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la empagliflozina ni de la linagliptina en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas:

Para empagliflozina:

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no así, en cambio, de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Para la linagliptina:

La linagliptina es un inhibidor competitivo débil e inhibe débil a moderadamente la CYP3A4 por su mecanismo de acción, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de las isoenzimas CYP.

La linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P, e inhibe el transporte de digoxina mediado por glucoproteína P con una potencia baja. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción medicamentosa *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina tenga interacciones con otros sustratos de la P-gp.

La linagliptina fue un sustrato para OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1-y OCTN2, lo que sugiere la posibilidad de una captación hepática mediada por OATP8, una captación renal mediada por OCT2 y una secreción y reabsorción renal mediada por OAT4, OCTN1 y OCTN2 de la linagliptina *in vivo*. Se observó una inhibición entre ligera y débil de las respectivas actividades de OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 y OATP2 como consecuencia de la linagliptina.

Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

Empagliflozina

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la linagliptina, la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la warfarina, la digoxina, el verapamilo, el ramipril, la simvastatina, la torasemida, la hidroclorotiazida, ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Linagliptina

La linagliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glibenclamida, la simvastatina, la pioglitazona, la warfarina, la digoxina, la empagliflozina ni los anticonceptivos orales, lo cual brinda evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2C8, la glucoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (TCO).

Se observaron cambios en la exposición total (AUC) de la linagliptina tras la coadministración con ritonavir (incremento por un factor de aproximadamente 2,0) y con rifampicina (disminución del 40%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

TOXICOLOGÍA

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad general en ratas de hasta 13 semanas de duración con la combinación de empagliflozina y linagliptina. Se observaron signos de toxicidad con exposiciones mayores a 13 veces la exposición de la AUC clínica. Estos estudios indicaron que la combinación de empagliflozina y linagliptina no tuvo ningún efecto sumatorio en lo que respecta a la toxicidad.

Carcinogenia

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con la combinación de empagliflozina y linagliptina.

Empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en ratas hembra en dosis de hasta la dosis más alta, de 700 mg/kg/día, que es equivalente a aproximadamente 72 veces la exposición clínica de 25 mg sobre la base del AUC. En las ratas macho, se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas (hemangiomas) de los ganglios linfáticos mesentéricos relacionadas con el tratamiento con 700 mg/kg/día, pero no así con 300 mg/kg/día, lo que equivale a aproximadamente 26 veces la exposición clínica de 25 mg. Estos tumores son frecuentes en las ratas y es improbable que este hallazgo sea de relevancia para los seres humanos. Empagliflozina no incrementó la incidencia de tumores en los ratones hembra en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, valor éste que equivale a aproximadamente 62 veces la exposición clínica de 25 mg. Los tumores renales no se observaron en los ratones macho con 300 mg/kg/día, valor que equivale a aproximadamente 11 veces la exposición clínica de 25 mg. Hubo un incremento en los carcinomas y adenomas renales en los ratones macho tratados con empagliflozina en un nivel de dosis de 700 mg/kg/día, que equivale a aproximadamente 45 veces la exposición clínica de 25 mg. El modo de acción de estos tumores es dependiente de la predisposición natural del ratón macho a padecer patologías renales y de una vía metabólica que no es representativa de aquella de los seres humanos. Los tumores renales observados en el ratón macho no se consideran relevantes para los seres humanos.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas macho y hembra a las que se les administraron dosis orales de linagliptina de 6, 18 y 60 mg/kg/día. No hubo evidencia de una mayor incidencia de tumores en ninguno de los órganos con dosis de hasta 60 mg/kg/día. Esta dosis conduce a exposiciones aproximadamente 418 veces más altas que la exposición humana con la dosis diaria máxima recomendada en humanos adultos (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 5 mg/día sobre la base de las comparaciones de los valores de AUC. Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratones macho y hembra a los que se les administraron dosis orales de 8, 25 y 80 mg/kg/día. No hubo evidencia de un potencial carcinogénico con dosis de hasta 80 mg/kg/día, equivalentes a aproximadamente 242 veces la exposición humana observada con la MRHD.

Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad con la combinación de empagliflozina y linagliptina. La empagliflozina y la linagliptina no son genotóxicas.

Toxicidad para la reproducción

Los productos combinados administrados durante el período de organogénesis no fueron teratógenos en ratas administrados en una dosis combinada de hasta, e inclusive, 700 mg/kg/día de empagliflozina y 140 mg/kg/día de linagliptina, las cuales son equivalentes a 253 y 353 veces la exposición sobre la base del AUC clínico. No se observó toxicidad para las madres en una combinación de 300 mg/kg/día de empagliflozina y 60 mg/kg/día de linagliptina, valores éstos que son 99 y 227 veces la exposición basada en el AUC clínico. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo renal tras la administración de empagliflozina sola, de linagliptina sola o de los productos combinados.

Los estudios no clínicos demuestran que la empagliflozina atraviesa la placenta durante las últimas etapas de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere al desarrollo embrionario temprano. Empagliflozina administrada durante el período de organogénesis no fue teratógena en dosis de hasta 300 mg/kg en las ratas ni en los conejos; dicho valor corresponde a aproximadamente 48 y 122 veces o 128 y 325 veces la dosis clínica de empagliflozina sobre la base de la exposición del AUC asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis de empagliflozina que causaron toxicidad materna en las ratas también causaron malformaciones consistentes en la curvatura de los huesos de extremidades con exposiciones aproximadamente 155 y 393 veces más altas que la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente. Las dosis que causaron toxicidad materna en los conejos también ocasionaron un incremento en las pérdidas embriofetales en niveles de dosis aproximadamente 139 y 353 veces más altos que la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente.

En estudios de toxicidad pre- y posnatal realizados en ratas, se observó menor aumento de peso en las crías con exposiciones maternas equivalentes a aproximadamente 4 y 11 veces la dosis clínica asociada con las dosis de 25 mg y 10 mg, respectivamente.

En estudios de los efectos de la linagliptina sobre la fertilidad realizados en ratas con dosis orales de 10, 30 y 240 mg/kg/día administradas por sonda nasogástrica, los animales macho fueron tratados durante 4 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento; las hembras fueron tratadas durante el período comprendido desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día de gestación 6. No se observó ningún efecto adverso sobre el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento, la fertilidad y la tasa de nacimientos con vida hasta la dosis más alta administrada, de 240 mg/kg/día (equivalente a aproximadamente 943 veces la exposición humana con la MRHD de 5 mg/día sobre la base de las comparaciones de los valores de AUC).

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y en conejos, se comprobó que la linagliptina no fue teratogénica en niveles de dosis de hasta 240 mg/kg/día (943 veces la MRHD), inclusive, en las ratas, y en niveles de dosis de hasta 150 mg/kg/día (1943 veces la MRHD), inclusive, en los conejos.

Se calculó una NOAEL (dosis máxima sin efectos adversos observados) de 30 mg/kg/día (49 veces la MRHD) y de 25 mg/kg (78 veces la MRHD) para la toxicidad embriofetal en las ratas y en los conejos, respectivamente.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, en el que se administró empagliflozina desde el día 21 al día 90 posnatal, se observó dilatación pélvica y tubular renal mínima a leve y no adversa en ratas jóvenes sólo con la dosis de 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes luego de un período de recuperación sin el fármaco de 13 semanas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada es GLYXAMBI® 10 mg/5mg (empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de GLYXAMBI® 10 mg/5 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a GLYXAMBI® 25 mg/5mg (empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. GLYXAMBI® puede tomarse con las comidas o alejado de ellas, en cualquier momento del día.

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con valores persistentes de TFGe (Tasa de Filtración Glomerular estimada) < 30 ml/min/1,73 m². (Ver Advertencias y precauciones especiales). No se requiere ningún ajuste de dosis para los pacientes con TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la posología en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con GLYXAMBI® en esta población (ver Advertencias y precauciones especiales).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de GLYXAMBI® en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No se recomienda el uso de GLYXAMBI® en pacientes menores de 18 años.

Tratamiento combinado

Cuando GLYXAMBI® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (Ver secciones Interacciones y Reacciones adversas)

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis el mismo día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la empagliflozina o a la linagliptina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

GLYXAMBI® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de CAD, incluidos casos potencialmente mortales, en ensayos clínicos y durante la post-comercialización en pacientes 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 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 hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente.

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

Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una

enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada "gangrena de Fournier"), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con GLYXAMBI que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de GLYXAMBI se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Hipoglucemia

En estudios clínicos de linagliptina o empagliflozina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no tienen como efecto conocido la hipoglucemia (por ej. metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina o empagliflozina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo (ver Reacciones adversas).

Se recomienda precaución cuando GLYXAMBI® se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Pancreatitis

Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de GLYXAMBI®.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con GLYXAMBI® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Debido al mecanismo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del volumen sanguíneo (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los ensayos agrupados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 y 24 semanas de duración, la frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. **Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.**

Penfigoide ampolloso

Se ha observado penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con GLYXAMBI® debe interrumpirse.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, GLYXAMBI® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años o más es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con GLYXAMBI® en esta población.

Amputaciones de miembros inferiores

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si 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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de empagliflozina y linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, **se recomienda evitar el uso de GLYXAMBI® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.**

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina y de la linagliptina en la leche materna en los seres humanos.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han mostrado la excreción de la empagliflozina y la linagliptina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. **Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con GLYXAMBI®**

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de GLYXAMBI® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola y con linagliptina sola no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

INTERACCIONES

No se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos realizados.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con GLYXAMBI® y otros medicamentos; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos en forma individual.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se co-administró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos (ver sección Propiedades farmacológicas), con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con GLYXAMBI® (ver las secciones Posología y administración, Advertencias y precauciones especiales, y Reacciones adversas).

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver la sección Advertencias y precauciones especiales).

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Inhibidores e inductores de la UGT

La empagliflozina es metabolizada principalmente a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT); sin embargo, no es de esperar un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de la UGT sobre la empagliflozina (ver sección Propiedades farmacológicas).

No se ha estudiado el efecto de inducción de la UGT sobre la empagliflozina. Debe evitarse la administración concomitante de inductores conocidos de las enzimas UGT debido al riesgo de que disminuya la eficacia de la empagliflozina.

Inductores de P-gp o isoenzimas CYP3A4

La coadministración de rifampicina disminuyó la exposición de la linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la linagliptina puede reducirse cuando se la administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína P (P-gp) o de la isoenzima del citocromo P450 (CYP) CYP3A4, especialmente si estos son administrados a largo plazo (ver sección Propiedades farmacológicas). La coadministración con otros inductores potentes de la P-gp y la CYP3A4, tales como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína no ha sido estudiada.

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 2173 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de GLYXAMBI®, de los cuales 1005 fueron tratados con GLYXAMBI®. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron tratamiento durante un periodo máximo de 24 o 52 semanas.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

En general, el perfil de seguridad de GLYXAMBI® fue comparable a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina).

Las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 5 listados por clasificación por sistema y órgano están basados en los perfiles de seguridad de la monoterapia de empagliflozina y linagliptina, y también se informaron en estudios clínicos realizados con GLYXAMBI® y en la vigilancia posterior a su comercialización. No se identificaron reacciones adversas adicionales con GLYXAMBI® en comparación con los componentes individuales.

Tabla 5 Reacciones adversas informadas en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia.

	<u>Empagliflozina y linagliptina</u>
<u>Clasificación por sistema y órgano</u>	<u>Efecto secundario</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,2} Infección de las vías urinarias ^{1,2} (incluidas pielonefritis y urosepsis) Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) Nasofaringitis ³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³ Angioedema ^{4,5} Urticaria ^{4,5}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ² Cetoacidosis ⁵
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^{4,5} Prurito ¹ Penfigoide ampoloso ^{4,a}
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³ Ulceración bucal ⁴
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos generales y en la zona de administración	<u>Sed</u> ¹

Parámetros de laboratorio	Disminución de la tasa de filtración glomerular ^{1,2} Aumento de la creatinina en sangre ^{1,2} Aumento de la lipasa ^{3,6} Aumento del hematocrito ^{1,7} Aumento de los lípidos en suero ^{1,7}
¹ Derivado de la experiencia en relación con la empagliflozina. ² Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. ³ Derivado de la experiencia en relación con la linagliptina. ⁴ Derivado de la experiencia post-comercialización correspondiente a la linagliptina. ⁵ Derivado de la experiencia post-comercialización correspondiente a la empagliflozina. ⁶ Sobre la base de las elevaciones de lipasa >3 veces el límite superior normal observado en los ensayos clínicos ⁷ Ver la sección de estudios clínicos para información adicional ^a En el estudio CARMELINA (ver la sección Estudios Clínicos), se informó penfigoide ampuloso en el 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Hipoglucemia

En estudios clínicos combinados de GLYXAMBI® en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglucemia fue baja (<1,5%; para conocer los eventos clínicos confirmados por estudio véase la Tabla 6).

Un paciente al que se le administraba GLYXAMBI® experimentó un evento de hipoglucemia grave confirmado (definido por el investigador) en los estudios con control activo o con placebo y ninguno requirió asistencia.

Tabla 6 Eventos de hipoglucemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg.

	Estudio 1275.1 (Agregado a metformina)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
	Estudio 1275.1 (sin tratamiento previo)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
	Estudio 1275.9 (Complementario de metformina + linagliptina 5 mg)				
	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Placebo		
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	112 (100,0)	110 (100,0)	110 (100,0)		
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (0,9)		

	Estudio 1275.10 (Agregado a metformina + empagliflozina)			
	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg	
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5 mg	Placebo
Cantidad de pacientes analizados, N (%)	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)

Hipoglucemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (< 1%) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más una sulfonilurea, o como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia con linagliptina

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, el cual se observó en el contexto de la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9% vs. 14,8% en el caso del placebo).

Los eventos de hipoglucemia en los estudios controlados con placebo (10,9%; N = 471) fueron leves (80%; N = 384), moderados (16,6%; N = 78) o graves (1,9%; N = 9) en intensidad.

Infección de las vías urinarias

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección de las vías urinarias (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 9,2%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 8,8%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios con empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%). La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección genital (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 3,1%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 3,5%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.



En los estudios de empagliflozina, los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina 10 mg (4,0%) y con empagliflozina 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino, diferencia ésta que fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de aumento de la micción (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 1,7%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,8%) ha sido comparable a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

Tal como era esperado por su mecanismo de acción, en los estudios clínicos con empagliflozina se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por TP (término preferente), que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (3,5%) y en aquellos tratados con empagliflozina 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y la empagliflozina (< 1%).

Depleción de volumen

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de depleción de volumen (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,6%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,5%) en los grupos de tratamiento con Glyxambi ha sido comparable a las frecuencias de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos de empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de pacientes con depleción de volumen fue similar a la observada con el placebo (placebo, 0,3%; empagliflozina 10 mg, 0,6%, y empagliflozina 25 mg, 0,4%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años o más. En los pacientes de ≥ 75 años la frecuencia de pacientes con eventos de depleción de volumen fue similar para empagliflozina 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero resultó incrementada en el caso de empagliflozina 25 mg (4,3%).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

En los estudios clínicos realizados 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%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios 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 la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%).

En los estudios doble ciego, controlados con placebo de hasta 76 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73 m²). Estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco.

**SOBREDOSIS**

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 veces la dosis diaria recomendada, fueron bien toleradas.

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en los seres humanos.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, resulta razonable aplicar las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar del aparato gastrointestinal el material no absorbido, implementar un monitoreo clínico e instituir medidas clínicas según sea necesario.

SOBREDOSIFICACION:

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Presentación

Envases con: 10, 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein,
Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, 55216 Alemania.**

Argentina:

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A., Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.247

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Fecha de última revisión:

v.13

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-12552179- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod GLYXAMBI (hoja 82 a 106).

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.26 11:43:07 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.26 11:43:12 -0300'

-----Información para el paciente -----

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, debido a que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que es posible que deba volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios que no figuran en este prospecto. Ver sección 4.

GLYXAMBI®

**EMPAGLIFLOZINA
LINAGLIPTINA**

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Los comprimidos recubiertos de GLYXAMBI® (10mg/5mg) contienen:

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanil]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina) 10 mg

1H-Purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metil]- (= linagliptina) 5 mg

Excipientes:

Manitol, Almidón pregelatinizado, Almidón de Maíz, Copovidona, Crospovidona, Talco, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro amarillo, c.s.

Los comprimidos recubiertos de GLYXAMBI® (25mg/5mg) contienen:

D-Glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[[4-[[[(3S)-tetrahydro-3-furanil]oxi]fenil]metil]fenil]-, (1S) (= empagliflozina) 25 mg

1H-Purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metil]- (= linagliptina) 5 mg

Excipientes:

Manitol, Almidón pregelatinizado, Almidón de Maíz, Copovidona, Crospovidona, Talco, Estearato de Magnesio, Agua purificada, Hipromelosa 2910, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, c.s.

Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué sirve Glyxambi?
2. Todo lo que necesita saber antes de tomar Glyxambi
3. Cómo se debe tomar Glyxambi?

4. Posibles efectos secundarios

1. **Qué es y para qué sirve Glyxambi?**

Glyxambi es un antidiabético que contiene dos principios activos denominados empagliflozina y linagliptina:

- La sustancia empagliflozina actúa mediante el bloqueo de una proteína que está presente en los riñones denominada co-transportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2), por lo que es llamado inhibidor del SGLT-2. El SGLT-2 evita que la glucosa se elimine por la orina al reabsorberla hacia el torrente sanguíneo cuando la sangre se filtra en los riñones. Al bloquear esta proteína, el medicamento evita la reabsorción de glucosa en el riñón y ésta se elimina por medio de la orina. Esto reduce los niveles de azúcar en la sangre, que son demasiado elevados en los pacientes con diabetes tipo 2.
- La sustancia linagliptina, es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que actúa de manera diferente, principalmente hace que el páncreas produzca más insulina para disminuir los niveles de azúcar en la sangre.

Glyxambi está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad causada tanto por sus genes como por su estilo de vida. En caso de sufrir diabetes tipo 2, el páncreas no produce suficiente insulina como para controlar el nivel de glucosa en la sangre y el cuerpo no puede utilizar su propia insulina de manera eficaz. Esto produce altos niveles de azúcar en la sangre y puede ocasionar problemas de salud como cardiopatías, enfermedad renal, ceguera y mala circulación en las extremidades.

2. **Todo lo que necesita saber antes de tomar Glyxambi****No tome Glyxambi:**

- si es alérgico a las sustancias empagliflozina o linagliptina o a cualquier otro componente de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Glyxambi:

- si tiene diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce insulina). No se debe utilizar Glyxambi para el tratamiento de la diabetes tipo 1.
- si experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio poco habituales, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor, póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato, ya que estos síntomas pueden ser un signo de "cetoacidosis diabética", un problema que puede aparecer con la diabetes debido al aumento en los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre, detectados mediante análisis. El riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética podría aumentar con el ayuno prolongado, un consumo excesivo de alcohol, la deshidratación, las reducciones súbitas en la dosis de insulina o tras una cirugía mayor o enfermedad grave que incremente la necesidad de insulina.
- si consume otros antidiabéticos conocidos como "sulfonilurea" (por ej., glimepirida o glipizida) y/o insulina. Es posible que el médico reduzca la dosis de estos medicamentos si los toma junto con Glyxambi para evitar niveles demasiado bajos de glucosa en sangre (hipoglucemia).
- si tiene o tuvo una enfermedad del páncreas.
- si tiene problemas renales graves. Es probable que el médico le indique un cambio de medicamento.
- si tiene enfermedad cardiovascular, si recibe medicamentos para controlar su hipertensión arterial, si tiene antecedentes de baja presión arterial o si tiene más de 75 años de edad, debe tomar este medicamento con precaución ya que podría tener un ligero descenso de la presión arterial.
- si tiene 85 años o más porque no debe comenzar a tomar Glyxambi.

Comuníquese con su médico si durante el tratamiento con Glyxambi observa una de estas situaciones:

- presenta síntomas de pancreatitis aguda, como dolor abdominal persistente y grave. Los posibles síntomas se enumeran en la sección 4, "Posibles efectos secundarios". Es probable que su médico



deba cambiar el tratamiento.

- tiene vómitos, diarrea o fiebre o no puede comer o beber líquidos. Estas situaciones pueden provocar deshidratación. Su médico podría indicarle que deje de tomar Glyxambi hasta que se recupere a fin de evitar una pérdida excesiva de fluidos corporales.
- sufre una infección grave de riñón o de las vías urinarias y tiene fiebre. Su médico podría indicarle que deje de tomar Glyxambi hasta recuperarse.

Función renal

Antes de comenzar el tratamiento con Glyxambi y de manera regular durante el tratamiento, el médico deberá examinar el funcionamiento de sus riñones.

Glucosa en la orina

Como consecuencia de la acción de este medicamento, los niveles de azúcar en la orina serán positivos mientras lo esté consumiendo.

Niños y adolescentes

No se recomienda el tratamiento con Glyxambi en niños y adolescentes menores de 18 años, porque no se han realizado estudios con estos pacientes.

Otros medicamentos y Glyxambi

Informe a su médico si está tomando, tomó recientemente o podría tomar otros medicamentos. En especial, debe comunicar si consume medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos:

- otros antidiabéticos, como insulina o sulfonilurea. Es posible que el médico reduzca la dosis de estos otros medicamentos para evitar niveles demasiado bajos de glucosa en sangre.
- medicamentos que provoquen la eliminación de líquidos del cuerpo (diuréticos). Es probable que deba dejar de tomar Glyxambi.
- medicamentos que puedan influir en la descomposición de linagliptina en el cuerpo (inductores del CYP3A4 o de la P-gp), como rifampicina (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis) o algunos medicamentos que se usan en el tratamiento de las convulsiones (como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína). Pueden disminuir el efecto de Glyxambi.

Embarazo

Si está embarazada, cree estarlo o intenta quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se desconoce si Glyxambi es perjudicial para el bebé por nacer. Como medida de precaución, es preferible evitar el consumo de Glyxambi durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si los principios activos de Glyxambi pasan a la leche materna. No se debe amamantar durante el tratamiento con Glyxambi.

Habilidad para conducir y operar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para conocer los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No obstante, la combinación de Glyxambi con otros antidiabéticos, como sulfonilureas o insulina, puede provocar que disminuyan demasiado los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia) y se presenten síntomas como temblores, sudoración y cambios en la visión que puedan afectar su habilidad para conducir u operar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si siente mareos durante el tratamiento con Glyxambi.

Cuidado de pies

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y cumpla con todos los consejos referentes al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

3. Cómo se debe tomar Glyxambi?

Tome siempre este medicamento de acuerdo con las indicaciones de su médico. En caso de dudas, consulte a su médico.

Cuánto se debe tomar?

La dosis inicial es un comprimido recubierto de Glyxambi 10 mg/5 mg una vez al día. Su médico decidirá si es necesario aumentar la dosis a un comprimido recubierto de Glyxambi 25 mg/5 mg una vez al día.

Cómo se debe tomar este medicamento?

- Tome el comprimido entero con agua.
- Puede consumir Glyxambi con las comidas o alejado de estas.
- Puede tomar el comprimido en cualquier momento del día. Sin embargo, trate de hacerlo siempre a la misma hora. Esto le servirá como recordatorio.

Es posible que su médico le recete Glyxambi junto con otro antidiabético. Recuerde tomar todos los medicamentos según las indicaciones del médico para obtener los mejores resultados para su salud.

Un plan de alimentación y ejercicios puede ayudar a que su cuerpo utilice mejor el azúcar en sangre. Es importante mantener la dieta y el programa de ejercicios recomendados por su médico durante el tratamiento con Glyxambi.

Qué sucede si consume más Glyxambi de lo debido?

Si consume más Glyxambi de lo debido, comuníquese de inmediato con un médico o diríjase a un hospital. Lleve el envase del medicamento.

Qué sucede si olvida tomar Glyxambi?

- Si usted omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.
- No consuma dos dosis de Glyxambi para compensar el olvido.

Qué sucede si deja de tomar Glyxambi?

No deje de consumir Glyxambi sin consultar primero con su médico. Los niveles de glucemia pueden aumentar cuando se deja de tomar Glyxambi.

Si tiene más dudas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos secundarios

Este medicamento, al igual que todos los demás, puede provocar efectos secundarios, aunque no necesariamente todas las personas los padecen.

Comuníquese de inmediato con su médico si observa alguno de los siguientes efectos secundarios:

Reacciones alérgicas, poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Es posible que Glyxambi ocasione reacciones alérgicas que pueden revestir seriedad, como ronchas (urticaria) e hinchazón del rostro, los labios, la lengua y la garganta y causar dificultades para respirar o tragar (angioedema).

Inflamación del páncreas (pancreatitis), poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Es posible que Glyxambi ocasione pancreatitis, que suele presentarse como dolor abdominal (estomacal) persistente y grave y puede sentirse hasta la espalda. Generalmente se acompaña de náuseas o vómitos. Su médico deberá cambiar el tratamiento.

Comuníquese cuanto antes con su médico si observa alguno de los siguientes efectos secundarios:

Bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia), frecuente (1 de cada 10 personas)

Si toma Glyxambi junto con otro medicamento para reducir el nivel de glucosa en la sangre, como sulfonilureas o insulina, corre el riesgo de que disminuya demasiado el nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Algunos síntomas de disminución excesiva del nivel de azúcar en sangre pueden ser:

temblores, sudoración, sensación de ansiedad o confusión, taquicardia
hambre excesivo, dolor de cabeza

Su médico le informará cómo debe tratar los niveles bajos de azúcar en sangre y qué debe hacer si presenta alguna de las señales mencionadas con anterioridad. Si experimenta síntomas de disminución de los niveles de azúcar en la sangre, consuma comprimidos de glucosa, coma una colación con elevado contenido de azúcar o beba un jugo de frutas. De ser posible, mida su nivel de glucemia y descanse.

Infección de las vías urinarias, frecuente

Los síntomas de infección de las vías urinarias son:

sensación de ardor al orinar

orina de aspecto turbio

dolor en la pelvis o en la parte inferior de la espalda (cuando existe infección renal)

La urgencia por orinar o el aumento de la frecuencia en la micción pueden deberse a la acción de Glyxambi pero, como también pueden ser síntomas de infección de las vías urinarias, debe comunicarse con el médico si observa que estos síntomas se incrementan.

Pérdida de líquidos corporales (deshidratación), poco frecuente

Los síntomas de deshidratación no son específicos y pueden incluir:

sed inusual

vértigo o mareo al ponerse de pie

desvanecimiento o pérdida del conocimiento

Cetoacidosis diabética. Poco frecuente.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Estos son los signos de la cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 "Advertencias y precauciones"):

– aumento en los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre

– pérdida rápida de peso

– náuseas o vómitos

– dolor de estómago

– sed excesiva

– respiración rápida y profunda

– confusión

– somnolencia o cansancio poco habituales

– olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor.

Esto se puede producir independientemente de su nivel de glucosa en sangre. Su médico puede decidir interrumpir de forma temporal o permanente el tratamiento con Glyxambi.

Otros efectos secundarios durante el tratamiento con Glyxambi, frecuentes:

candidiasis o infección genital por levaduras

inflamación de la nariz o la garganta (nasofaringitis)

tos

aumento de la micción o mayor frecuencia de micción

picazón (prurito)

exantema

aumento de la lipasa (enzima pancreática).

aumento de la amilasa (enzima pancreática y de glándulas salivares)

Poco frecuentes

dificultad o dolor al vaciar la vejiga

disminución de la función de sus riñones con incremento de la creatinina.

00 095

Frecuencia desconocida

Ampollas en la piel (penfigoide buloso)

Úlceras bucales

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier). Es una infección grave que se presenta con dolor o molestias, enrojecimiento e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre y malestar general. Ante la presencia de estos síntomas consultar inmediatamente a su médico.

Otros

aumento de los valores de laboratorio: hematocrito (porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos), lípidos en suero; sed; dolor en la boca.

Notificación de efectos secundarios

Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos secundarios que no figuran en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original.

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

No usar este medicamento después de su fecha de expiración.

PRESENTACION

Blisters: Envase conteniendo 10, 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH,
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Bingerstrasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Industria Alemana

Argentina:

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8333

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58.247

Fecha de última revisión:**v.13**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-12552179- -APN-DGA#ANMAT información paciente prod GLYXAMBI (hoja 82 a 106)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.26 11:42:42 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.26 11:42:44 -03'00'