FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLYXAMBI 10/5 y 25/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

GLYXAMBI® 10/5 ó 25/5
EMPAGLIFLOZINA/ LINAGLIPTINA
Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina	10 mg ó 25 mg
Linagliptina	5 mg

Excipientes: **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.**

INDICACIONES

GLYXAMBI® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glicémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2. [1]

POSOLOGÍA 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 glicémico adicional, la dosis puede incrementarse a GLYXAMBI® 25mg/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. [2]

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con valores persistentes de TFGe (Tasa de Filtración Glomerular estimada) < 45 mL/min/1,73 m^2. [3-6] (ver Advertencias y precauciones especiales).
No se requiere ningún ajuste de dosis para los pacientes con TFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m^2. [4;7;8]

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. [9;10]

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 de edad 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 de edad no ha sido establecida. No se recomienda el uso de GLYXAMBI® en pacientes menores de 18 años de edad.

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 hipoglicemia. (Ver secciones Interacciones y Efectos secundarios) [11; 12]

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.
En insuficiencia renal severa, enfermedad renal en etapa terminal o diálisis.
Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a linagliptina, como anafilaxia, angioedema, condiciones de piel exfoliativa, urticaria o hiperactividad bronquial.
Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a empagliflozina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

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

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una enfermedad seria y mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluso casos de muerte. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL).
El riesgo de cetoacidosis diabética debe tenerse en cuenta en caso de síntomas no específicos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Ante la sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir el tratamiento con GLYXAMBI®, evaluar al paciente e iniciar tratamiento de inmediato.

Entre los pacientes con un mayor riesgo de presentar cetoacidosis al tomar GLYXAMBI®se encuentran aquellos cuya dieta es muy baja en carbohidratos (dado que la combinación podría aumentar más la producción de cuerpos cetónicos), aquellos que presentan una enfermedad aguda, trastornos del páncreas indicadores de deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina (incluso falla de la bomba de insulina), alcoholismo, deshidratación grave y quienes ya tienen antecedentes de cetoacidosis. Debe tenerse precaución al usar GLYXAMBI®en esos pacientes, al igual que al reducir la dosis de insulina (ver Posología y administración). En el caso de los pacientes que reciben tratamiento con GLYXAMBI®se debe considerar el monitoreo de la presencia de cetoacidosis y la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI®en las situaciones clínicas que suelen predisponer a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o a una cirugía). [13; 14]

Hipoglicemia

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

Ha habido informes post-comercialización de 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 un cuadro persistente de TFGe < 45 ml/min/L,73 m^2.

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, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Con base en el 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 de edad 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 (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

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. El evento de infección de las vías urinarias complicada (p. ej., pielonefritis o urosepsis) se produjo con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Los datos sobre el uso de empagliflozina y linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios no clínicos 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. [15-23]

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de empagliflozina y de linagliptina en la leche materna en los seres humanos.
Los datos no clínicos disponibles obtenidos en animales han mostrado la excreción de empagliflozina y 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® [24;25]

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 no clínicos realizados con empagliflozina sola y con linagliptina sola no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad. [26;27]

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. [28]

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 empagliflozina o 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 (ver sección Propiedades Farmacológicas), con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglicemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglicemia cuando se usa en combinación con GLYXAMBI® (ver las secciones Posología y Administración, Advertencias y Precauciones Especiales, y Efectos Secundarios).

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). [29]

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.

EFECTOS SECUNDARIOS

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 período máximo de 24 o 52 semanas. [1;30].

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias (ver la descripción de los efectos secundarios seleccionados) [31].

En general, el perfil de seguridad de GLYXAMBI®fue comparable a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina) [32].

Los efectos secundarios que se presentan en la Tabla 1 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. [33-36] No se identificaron efectos secundarios adicionales con GLYXAMBI®en comparación con los componentes individuales.

	Empagliflozina y linagliptina
Clasificación por sistema y órgano	Efecto secundario
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[1,2] Infección de las vías urinarias[1, 2] Nasofaringitis[3]
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad[3] Angioedema[4] Urticaria[4]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglicemia (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	Rash[4] Prurito[1]
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis[3] Ulceración bucal[4]
Trastornos vasculares	Depleción de volumen[1,2]
Trastornos generales y en la zona de administración	Sed[1]

[1] Calculado a partir de la experiencia en relación con la empagliflozina.
[2] Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.
[3] Calculado a partir de la experiencia en relación con la linagliptina.
[4] Calculado a partir de la experiencia poscomercialización correspondiente a la linagliptina.
[5] Calculado a partir de la experiencia poscomercialización correspondiente a la empagliflozina.

Tabla 1 Efectos secundarios informados en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia.

Descripción de los efectos secundarios seleccionados

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para los efectos secundarios independientemente de la causalidad.

Hipoglicemia

En estudios clínicos combinados de GLYXAMBI® en pacientes con diabetes tipo 2 y control glicémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglicemia fue baja (<1,5%; para conocer los eventos clínicos confirmados por estudio véase la Tabla 2), [1; 30].

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

Tabla 2 Eventos de hipoglicemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg.

	Estudio 1275.1 (Complementario de 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 (Complementario de metformina + empagliflozina)			
	Metformina + empagliflozina 10 mg		**Metformina + empagliflozina 25 mg**	
	Linagliptina 5 mg	**Placebo**	**Linagliptina 5**	**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)

Hipoglicemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglicemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia [37], como tratamiento complementario de un régimen de metformina [12] y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [38]. La frecuencia de pacientes con hipoglicemia 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 [12], y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea.

Hipoglicemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglicemia grave fue baja (< 1%) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia [37], como tratamiento complementario de un régimen de metformina [12] y como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [38].

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglicemia 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 [12], o como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea [39].

Hipoglicemia con linagliptina

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglicemia, 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 hipoglicemia 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). [40]

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. [1; 32]

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. [36]

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. [1; 32]
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, esta diferencia 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. [36]

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. [1; 32]
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%). [36]

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. [1; 32]

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 de

edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, 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%). [36]

SOBREDOSIS

Síntomas

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. No existe experiencia con dosis superiores a 800 mg en los seres humanos. [41]
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. [42]

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglicemiantes orales, código ATC: A10BDXX

Modo de acción

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 dosis únicas por vía oral, evidenció un efecto superior sobre el control glicémico (PTOG) en comparación con las respectivas monoterapias evaluadas en ratas ZDF diabéticas [43]. El tratamiento crónico con empagliflozina en combinación con linagliptina mejoró

significativamente la sensibilidad a la insulina (evaluada mediante estudios de *clamp* euglicémico-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 [44].

Empagliflozina

La empagliflozina es un inhibidor competitivo, selectivo, reversible y altamente potente del SGLT-2, con un valor de IC_{50} de 1,3 nM. Tiene una selectividad 5000 veces mayor frente al SGLT-1 humano (IC_{50} de 6278 nM), responsable de la absorción de glucosa en los intestinos [45;46]. En los riñones, la glucosa filtrada se reabsorbe casi por completo a través del SGLT2 (hasta un 90%) y en un menor grado por el SGLT1 localizado en los segmentos S1 y S3 del túbulo proximal del nefrón, 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 glicemia tras la administración de dosis orales únicas, 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 glicémico 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) [47;48]. Mediante la inhibición del SGLT-2 en los pacientes con DMT2 e hiperglicemia, 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 hipoglicemia. [49]
La glucosuria que se observa con la empagliflozina está acompañada de una ligera diuresis que podría contribuir a una reducción moderada y sostenida de la presión arterial. [50]

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 1, polipéptido insulinotrópico 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 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* [51]. 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, GLP-1 también reduce la secreción de glucagón a partir de las células pancreáticas alfa, 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, lo cual se traduce en una mejoría general de la homeostasis de la glucosa.

Estudios clínicos

Un total de 2173 pacientes con DMT2 y un control glicémico inadecuado fueron tratados en estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de GLYXAMBI®; 1005 pacientes fueron tratados con GLYXAMBI®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 $HbA1_c$ 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 $HbA1_c \geq 7{,}0\%$ y tratados con GLYXAMBI®logró un valor objetivo de $HbA1_c$ de < 7% en comparación con los componentes individuales (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 -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 especif. para PAD) para GLYXAMBI®10 mg/5 mg.
Se observaron reducciones clínicamente significativas en los valores de $HbA1_c$ (Tabla 3) 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 especif. 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 3 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: $HbA1_c$ (%) — 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]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 <0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 <0,0001	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5mg[1]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 <0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 <0,0001	--	--	--
$HbA1_c$ (%) – 52 semanas[4]					
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]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0%	vs. 25 mg -0,57 (0,10) -0,77, -0,37	vs. 10 mg -0,36 (0,10) -0,56, -0,17	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg[1]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0%	-0,73 (0,10) -0,93, -0,53	-0,57 (0,10) -0,77, -0,37	--	--	--
Criterio de valoración secundaria 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]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	vs. 25 mg -16,43 (3,54) -23,37, -9,48 <0,0001	vs. 10 mg -11,34 (3,55) -18,31, -4,37 0,0015	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg[1]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	-22,20 (3,62) -29,30, -15,10 <0,0001	-19,12 (3,61) -26,21, -12,03 <0,0001	--	--	--

Criterio de valoración secundaria 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) - IC 95,0% - valor p	-2,30 (0,44) -3,15, -1,44 <0,0001	-1,91 (0,44) -2,77, -1,05 <0,0001			
Criterio de valoración secundaria clave: Pacientes con $HbA1_c$ <7% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes, N (%)	**123 (100,0)**	**128 (100,0)**	**132 (100,0)**	**125 (100,0)**	**119 (100,0)**
Pacientes con $HbA1_c$ <7% en la semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparación[5] vs. empagliflozina: - cociente de probabilidades - IC 95,0% - valor p	vs. 25 mg 4,191 2,319, 7,573 <0,0001	vs. 10 mg 4,500 2,474, 8,184 <0,0001	--	--	--
Comparación[5] vs. linagliptina 5 mg: - cociente de probabilidades - IC 95,0% - valor p	3,495 1,920, 6,363 <0,0001	2,795 1,562, 5,001 0,0005	--	--	--

[1] Extrapolación de la última observación (previa al rescate glicémico) (LOCF).
[2] Media ajustada por valor basal y estratificación.
[3] El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de $HbA1_c$, valor basal de TFGe (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 $HbA1_c$, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de $HbA1_c$ de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo de pacientes preespecificado, con un valor basal de $HbA1_c$ mayor o igual a 8,5%, la reducción respecto del nivel basal lograda en los niveles de $HbA1_c$ 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 especif. versus empagliflozina 10 mg) y -1,5% a las 52 semanas ($p < 0,01$ versus linagliptina 5 mg, no especif. versus empagliflozina 10mg).

<u>GLYXAMBI®en pacientes sin tratamiento previo</u>

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 $HbA1_c$ en comparación con linagliptina 5 mg, pero no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre GLYXAMBI®25 mg/5 mg y empagliflozina 25 mg (Tabla 4). GLYXAMBI®10 mg/5 mg tuvo una disminución de 0,4% en los niveles de $HbA1_c$ 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 especif. 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 4 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: $HbA1_c$ (%) – 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]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	vs. 25 mg -0,14 (0,10) -0,33, 0,06 0,1785	vs. 10 mg -0,41 (0,10) -0,61, -0,21 No evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg[1]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	-0,41 (0,10) -0,61, -0,22 < 0,0001	-0,57 (0,10) -0,76, -0,37 No evaluado	--	--	--
$HbA1_c$ (%) – 52 semanas[4]					
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]: - media ajustada (SE) - IC 95,0%	vs. 25 mg -0,16 (0,12) -0,39, 0,07	vs. 10 mg -0,37 (0,12) -0,60, -0,14	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg[1]: - media ajustada (SE) - IC 95,0%	-0,66 (0,12) -0,90, -0,43	-0,71 (0,12) -0,94, -0,48	--	--	--
Criterio de valoración secundaria 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)

	GLYXAMBI® 25 mg/5 mg	**GLYXAMBI® 10 mg/5 mg**	**Empagliflozina 25 mg**	**Empagliflozina 10 mg**	**Linagliptina 5 mg**
Comparación vs. empagliflozina[1]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	vs. 25 mg -5,31 (3,78) -12,74, 2,11 no evaluado	vs. 10 mg -5,82 (3,78) -13,25, 1,61 no evaluado	--	--	--
Comparación vs. linagliptina 5 mg[1]: - media ajustada[2] (SE) - IC 95,0% - valor p	-23,63 (3,78) -31,06, -16,21 no evaluado	-22,29 (3,77) -29,71, -14,88 no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundaria 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) - IC 95,0% - valor p	-1,22 (0,51) -2,23, -0,21 no evaluado	-1,96 (0,51) -2,97, -0,95 no evaluado	--	--	--
Criterio de valoración secundaria clave: Pacientes con HbA1$_c$ <7% - 24 semanas					
Cantidad de pacientes (%)	**121 (100,0)**	**122 (100,0)**	**118 (100,0)**	**121 (100,0)**	**127 (100,0)**
Con **HbA1$_c$**<7% en la semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparación[5] vs. empagliflozina: - cociente de probabilidades - IC 95,0% - valor p	vs. 25 mg 1,893 1,095, 3,274 No evaluado	vs. 10 mg 2,961 1,697, 5,169 No evaluado	--	--	--
Comparación[5] vs. linagliptina 5 mg: - cociente de probabilidades - IC 95,0% - valor p	3,065 1,768, 5,314 No evaluado	4,303 2,462, 7,522 No evaluado	--	--	--

[1] Extrapolación de la última observación (previa al rescate glicémico) (LOCF).
[2] Media ajustada por valor basal y estratificación.
[3] El modelo ANCOVA incluye valor basal de peso corporal, valor basal de HbA1$_c$, valor basal de TFGe (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 HbA1$_c$, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento; sobre la base del FAS (NCF), pacientes con valores de HbA1$_c$ de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo de pacientes preespecificado, con un valor basal de HbA1$_c$ mayor o igual a 8,5%, la reducción respecto del nivel basal lograda en los niveles de HbA1$_c$ con GLYXAMBI®25 mg/5 mg fue -1,9% a las 24 semanas ($p < 0,0001$ versus linagliptina 5 mg, no especif. 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 [52]

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 $HbA1_c$, GPA y peso corporal en comparación con el placebo/ linagliptina 5 mg. Una cantidad estadísticamente significativa de pacientes con un valor basal de $HbA1_c \geq 7,0\%$ y tratados con ambas dosis de empagliflozina/linagliptina logró un valor objetivo de $HbA1_c$ de <7% en comparación con el placebo/ linagliptina 5 mg (Tabla 5). 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 especif. versus placebo para PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg/ linagliptina 5 mg y de -1,3/-0,1 mmHg (no especif. 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 5 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]**
$HbA1_c$ (%) - 24 semanas[3]			
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) (IC del 95%)[2]	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GPA (mg/dL) – 24 semanas[3]			
N	109	109	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 semanas[3]			
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 $HbA1_c$ <7% con un valor basal de $HbA1_c$ ≥7% - 24 semanas[4]			
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)	

[1]Los 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.
[2]Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo estaban recibiendo el placebo más linagliptina 5 mg con tratamiento de base de metformina.
[3]El modelo MMRM incluye valor basal de $HbA1_c$, 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.
[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 $HbA1_c$, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de $HbA1_c$ de 7% o más en el nivel basal.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con un nivel basal de $HbA1_c$ de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro $HbA1_c$ 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 [52]

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 $HbA1_c$, 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 $HbA1_c$ ≥7,0% y tratados con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg logró un valor objetivo de $HbA1_c$ de <7% en comparación con placebo/empagliflozina 10 mg (Tabla 6). 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 $HbA1_c$ de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro $HbA1_c$ 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 [52]

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 $HbA1_c$, 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 $HbA1_c$ ≥7,0% y tratados con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg logró un valor objetivo de $HbA1_c$ de <7% en comparación con

placebo/empagliflozina 25 mg (Tabla 6). 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 $HbA1_c$ de 8,5% o más, la reducción respecto del nivel basal en el parámetro $HbA1_c$ 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 6 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 mg	**Placebo**	**Linagliptina 5 mg**	**Placebo**
$HbA1_c$ (%) – 24 semanas[1]				
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 semanas[1]				
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 semanas[1]				
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 $HbA1_c$ <7% con un valor basal de $HbA1_c$ ≥7% – 24 semanas[2]				
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 $HbA1_c$, 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 $HbA1_c$, valor basal de TFGe (MDRD), región geográfica y tratamiento, sobre la base del FAS (NCF); basado en pacientes con valores de $HbA1_c$ de 7% o más en el nivel basal.

Seguridad cardiovascular

En metaanálisis preespecificados prospectivos de los eventos cardiovasculares con adjudicación independiente en pacientes con diabetes tipo 2, de 12 estudios clínicos con empagliflozina que comprendieron 10036 pacientes, y de 19 estudios clínicos de linagliptina que incluyeron 9459 pacientes, ni empagliflozina ni linagliptina incrementaron el riesgo cardiovascular. [53;54]

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. [2]

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 máximas alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 h post-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. [55]

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%. [6;56]

Metabolismo
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. [56;57]

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 ABC plasmática. Tras la administración de una solución oral de empagliflozina radiomarcada con [^{14}C] 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. [56]

<u>Linagliptina:</u>

Absorción
Tras la administración por vía oral, linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas en una mediana de t_{max} de 1,5 horas posdosis. [58]

Tras la administración de un régimen de una toma diaria, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzaron para la tercera dosis. El ABC 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 [59]. Los coeficientes de variación intrasujeto e intersujeto para el AUC fueron bajos (12,6% y 28,5%, respectivamente) [58]. El ABC en plasma aumentó de una manera menor a la proporcional a la dosis.
La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente el 30% [60]. 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 [60]. 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.

Metabolismo
El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Tras la administración de una dosis oral de linagliptina radiomarcada con [^{14}C] 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 [61;62].

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 [63].
Tras la administración de una dosis oral de linagliptina radiomarcada con [^{14}C] 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 [62]. La depuración renal en estado de equilibrio dinámico fue de aproximadamente 70 ml/min [61].

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal [3; 4; 6; 64]
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 m^2), moderada (TFGe: 30 -<60 mL/min/1,73 m^2) y grave (TFGe: <30 mL/min/1,73 m^2) y en los pacientes con enfermedad renal en estadio final (*end-stage renal disease*, ESRD), el valor de ABC 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 máximos fueron similares en los pacientes con un cuadro moderado de IR o de ESRD en comparación con los sujetos sanos. Los niveles plasmáticos máximos 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. [4;6] 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 clasificada según la depuración de creatinina en 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 ABC 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. [3;64]

Insuficiencia hepática [6;9;10;64]
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) [6;64]

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 [6;64]

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 [6;64]

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 [6;64]

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. [65]

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la empagliflozina ni de la linagliptina en pacientes pediátricos.
La seguridad y eficacia de Glyxambi en pacientes pediátricos bajo los 18 años de edad no ha sido establecida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Evaluación *in vitro* de las interacciones medicamentosas:

Para empagliflozina:
La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450 [66-70]. 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 [57;71]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1 [71]. 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 [66-68;70]. 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, administrados 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 [72]. 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 [73]. 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 [74].

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. [75;76]

Evaluación *in vivo* de las interacciones medicamentosas:

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministran 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 (ABC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [28; 29; 77-89]

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. [29]

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). [28; 90-96]
Se observaron cambios en la exposición total (ABC) 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. [97;98]

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 ABC clínica. Estos estudios indicaron que la combinación de empagliflozina y linagliptina no tuvo ningún efecto sumatorio en lo que respecta a la toxicidad. [99]

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 ABC. 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 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. [100-102]
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 para humanos adultos (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 5 mg/día sobre la base de las comparaciones de los valores de ABC. 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. [103;104]

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. [105-109] [110-112]

Toxicidad para la reproducción
Los productos combinados administrados durante el período de organogénesis no fueron teratogénicos 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 ABC 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 ABC clínico. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo renal tras la administración de empagliflozina sola, de linagliptina sola o de los productos combinados. [21]

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 teratogénica 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 ABC 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. [20;27]

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. [19]

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 ABC).

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. [16-18;23;26]

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. [25]

CONSERVAR EN UN LUGAR SEGURO, FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Importado por Boehringer Ingelheim Ltda., General Del Canto 421, 6° piso. Providencia. Santiago. Teléfono:+56 2 2264 0000

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patil Y, Liu D, Lippert C, Kaste R. A phase III randomised, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of once daily oral administration of BI 10773 25 mg/linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/linagliptin 5 mg Fixed Dose Combination tablets compared with.. (U13-2755-01)

2. Rose P, Glund S, Dieterich S, Mattheus M. Relative bioavailability investigations of a 25 mg BI 10773 / 5 mg linagliptin fixed dose combination (FDC) tablet (formulation A1) including the comparison with its mono-components, the comparison with a second FDC tablet (formulation A3), and the investigation of food (an open-label, randomised, single dose, crossover, Phase I trial in healthy male and female volunteers). (U11-1690-01)

3. Halabi A, Ring A, Holbrook JA, Friedrich C, Port A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single and multiple 5 mg doses of BI 1356 tablets in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open, parallel-group trial (1218.26). (U10-1467-02)

4. Port A, Macha S, Knerr T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single 50 mg dose of BI 10773 in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with type 2 diabetes and normal renal function in a monocentric, open-label, parallel group, phase I trial. (U10-2920-02)

5. Manassie J, Macha S, Jones R, Glaser S. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2.. (U12-1522-01)

6. Riggs M, Baron K. Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Empagliflozin in Patients with Type II diabetes mellitus. (U12-2525-01)

7. Riggs M, Baron K. Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Empagliflozin in Patients with Type II diabetes mellitus. (U12-2525-01)

8. Manassie J, Glaser S, Jones R, Macha S. A phase III, randomised, double-

blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered once daily) as add on to pre-existing antidiabetic therapy over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment and insufficient glycaemic control. (U12-1522-01)

9. Wegert M, Rose P, Mattheus M, Macha S. Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 10773 50 mg single dose in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child-Pugh classification A, B and C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded .. (U11-2121-02)

10. Ring A, Cinca R, Waldhauser L, Rose P, Graefe-Mody EU. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 1356 5 mg once daily in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child Pugh classification A-C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel group study of phase I) (1218.27). (U10-1219-01)

11. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. (U12-3817-01)

12. Seewaldt-Becker E, Glaser S, Weimer M, Macha S. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) administered orally, once daily over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite treatment with metformin alone or metformin in combination with a sulphonylurea. (U12- 1518-01)

13. Kohler S. Clinical Overview Statement. (c03682776)

14. Kohler S. Clinical Overview Statement. (c08997510-01)

15. Bader R, Benirschke G, Viertel BB. Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration - Non GLP. (U05-2124)

16. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Colbatzky F, Viertel B. BI 1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U05-2449)

17. Bader R, Colbatzky F, Fuchs H, Withopf B, Benirschke G, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U06-1200)

18. Schreiner G, Krzykalla V, Nolte T, Bader R, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage. (U07-1558)

19. Stachlewitz R. A STUDY OF THE EFFECTS OF BI 10773 XX ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION IN RATS. (U09-3711-01)

20. Stachlewitz, R, Fleeman, TL. A Study of the Effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rabbits. (U08-3564-01)

21. Mao Y, Luedtke S, Klumpp M, Fuchs H, Cordts R, Bader S. BI 1356 and BI 10773: Study for effects on embryo-fetal development in rats (oral administration by gavage). (U13-2287-01)

22. Stachlewitz R, Edwards T. A Study of the Effects of BI 10773 XX on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats. (U09-3620-01)

23. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. (U06- 1637)

24. Binder R, Runge F, Blech S. Metabolite pattern and excretion of [14C]BI 1356 in milk after oral administration to lactating rats. (U08-1929-01)

25. Wanta J, Berge M. Placental Transfer and Lacteal Excretion of [14C]-BI 10773 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant or Lactating Rats. (U09-3767-01)

26. Bader R, Benirschke G, Viertel BB. Study of fertility and early developement to implantations in rats by oral administration, gavage. (U06-2047)

27. Stachlewitz, R, Fleeman, TL. A Study of the effects of BI 10773 XX on Embryo/Fetal Development in Rats. (U08-3556-01)

28. Rose, P., Waldhauser L, Metzmann K, Mattheus, M. Relative bioavailability of multiple doses BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg after concomitant administration compared to multiple doses of BI 10773 50 mg and linagliptin 5 mg administered alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study) (1245.30). (U10-2248-01). (U10-2248-01)

29. Macha S, Waldhauser L, Lund S, Giessmann T, Mattheus M. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between 25 mg BI 10773 and 25 mg hydrochlorothiazide or 5 mg torasemide under steady state

conditions in patients with type 2 diabetes mellitus in an open-label, randomised, cross-over .. (U12-2660-01)

30. Radovan D. Clinical Overview EU Submission. (c02805251)

31. Schuhmann D. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS). (U12- 2707-01)

32. Brauburger K. 2.7.4 - Summary of Clinical Safety. (c03270739)

33. Troost J, Eynatten M, Bispham P. Periodic Safety Update Report Trajenta Linagliptin Tablet, film-coated, 5 mg 3 Nov 2011 to 2 May 2012. (U12-1697-01)

34. Troost J, Bispham P, Patel S. Periodic Safety Update Report Trajenta linagliptin tablet 5mg 02 May 2011 to 02 Nov 2011. (U11-2811-01)

35. Schumann D, Trost J. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS). 2012. (U11-2599-01)

36. Schuhmann D. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS). (U12- 2707-01)

37. Eilbracht J, Radovan D, Delafont B, Macha S. A phase III randomised, double- blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 10773 and sitagliptin administered orally over 24 weeks, in drug naive patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite diet and exercise. (U12-1517-01)

38. Swallow R, Xu D, Jones R, Macha S. A randomised, double-blind, placebo- controlled parallel group efficacy and safety trial of BI 10773 (10 and 25 mg administered orally once daily) over 24 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control despite a background therapy of pioglitazone alone or in combination with metformin. (U12-1516-02)

39. Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir, or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonylurea therapy and insufficient glycaemic control. (U12-3817-01)

40. Troost, J. Risk Management Plan Linagliptin Type 2 diabetes mellitus Version 5. (U10-1739-05)

41. Port A, Waldhauser L, Macha S, Nehmiz G. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising oral doses (0.5 mg to 800 mg) of BI 10773 as tablets administered to healthy male subjects. A randomised, placebo-controlled (within dose groups) and double-blind trial. (U08-1237-02)

42. Huettner S, Ring A, Graefe-Mody U. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising oral doses of BI 1356 BS as a solution at dose levels 2.5 - 5 mg and tablets at dose levels 25 - 600 mg administered to healthy male subjects. A randomised, double-blind.. (U05-2072)

43. Mayoux ET. Combination of Empagliflozin (BI 10773) and Linagliptin (BI 1356) in a diabetic rat model (ZDF): Effect on glucose tolerance. (U12-1784-01)

44. Kern M, Kloeting N, Grempler R, Mayoux E, Mark M, Klein T, et al. A promising combination for future treatment of type 2 diabetes: coadministration of empagliflozin (SGLT-2 inhibitor) with linagliptin (DPP-4 inhibitor).73rd Sci Sess

    of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, 21 - 25 Jun 2013Diabetes 2013;62:A283-A284. (P13-07279)

45. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. Diabetes Obesity and Metabolism, Article first published online: 13 NOV 2011, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.xDiabetes Obes Metab 2012;14(1):83-90. (P11- 13842)

46. Eickelmann P. BI 10773: In vitro inhibition of SGLT2 and selectivity vs SGLT1 and GLUT1 transporters. (U06-1742)

47. DeFronzo RA, Davidson JA, Prato S del. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia.Diabetes Obes Metab 2012;14(1):5-14. (P12-00692)

48. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications.Diabetic Med 2010;27:136-42. (R11-4288)

49. Luippold G. The combination of BI 10773 and insulin in a type 1 diabetic rat model (streptozotocin-induced diabetes): Effect on glucose homeostasis in a subchronic setting. (U11-1767-01)

50. Pestel S. Effects of BI 10773 XX (3, 10 and 30 mg/kg p.o.) on renal and

liver function in conscious rats. (U06-1192)

51. Tadayyon M. In vitro selectivity profiling of the DPP-IV inhibitor BI 1356 versus human protease panel. (U06-1338)

52. Sroka-Saidi K. 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy. (c03270738)

53. Salsali A, Hoesl C, Hantel S. A pre-specified interim meta-analysis of blinded, randomised and controlled trials with a treatment duration of more than 12 weeks to assess the cardiovascular risk during treatment with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. (U12-2463)

54. Johansen E, Patel S, Neubacher D, Schuhmann D, Sroka-Saidi K. A combined analysis to assess the cardiovascular risk during treatment with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. (U12- 2369-01)

55. Jungnik A, Hobson D, Macha S, Hohl K. Investigation of the effect of food on the bioavailability of a 25 mg empagliflozin tablet and assessment of dose proportionality between 10 mg and 25 mg empagliflozin tablets in an open, randomised, single dose, three-period cross-over study in healthly male and female subjects. (U12-1744-01)

56. Jungnik A, Revollo I, Macha S, Pivovarova A. A phase I, open-label, single-dose trial to investigate the metabolism and pharmacokinetics of 50 mg [14C]-BI 10773 when administered as oral solution to healthy male volunteers. (U09-1354-01)

57. Philip E, Chen L, Mao Y. BI 10773 Metabolite Profiling and Tentative Metabolite Identification in Healthy Human Male Volunteers. (U09-3362-01)

58. Graefe-Mody U, Dieterich S, Ring A, Luik G, Feifel U. Bioavailability of BI 1356 after single oral administration of 5 mg BI 1356 given as tablet formulation TF IIb relative to tablet formulation TF II and tablet formulation iFF in healthy male volunteers (an open label, randomised, single-dose, three-way crossover (1218.25). (U07-2003)

59. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommeshauser D, Heise T. Assessment of dose proportionality of different dose strengths of BI 1356 tablets after oral administration to healthy male and female volunteers in an open, randomised, multiple-dose, three-period crossover, phase I trial (1218.33). (U10- 1139-01)

60. Jungnik A, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Huettner S. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising doses (0.5 mg to 10 mg) of BI 1356 as formulation for intravenous administration in

healthy male volunteers. A randomised, single-blind, placebo-controlled trial, including a crooss over (1218.10). (U07-1800-01)

61. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommeshauser D, Heise T. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodymamics of multiple rising oral doses (1, 2.5, 5, and 10 mg q.d. for 12 days) of BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) in patients with type 2 diabetes (randomised, double-blind, placebo- controlled…(1218.2). (U06-1139)

62. Huettner S, Waldhauser L, Graefe-Mody EU, Ring A, Lier Jv. Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 10 mg [14C] BI 1356 BS administered orally compared to 5 mg [14C] BI 1356 BS administered intravenously in healthy male volunteers in an open label, single-dose and parallel study design.(1218.7). (U08- 1363-01)

63. Heise T, Graefe-Mody EU, Huettner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. Diabetes Obes Metab 11 (8), 786 - 794 (2009). (P09-09363)

64. Retlich S, Staab A, Graefe-Mody U. Population pharmacokinetic analysis to investigate the impact of covariates on the pharmacokinetics of BI 1356 using combined data of studies 1218.2, 1218.3, 1218.5 and 1218.6. (U10-1535-01)

65. Linagliptin, Summary of Clinical Efficacy. (U10-1864-01)

66. Seibert E, McCabe M. In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6 and 2C19 by BI 10773. (U11-3241-01)

67. Mathur A, Seibert E, McCabe M. In vitro assessment of inhibition and inactivation of cytochrome P450s by BI 10773 XX and its metabolites: CD00006134, CD00006135 and CD00006136. (U10-3595-01)

68. Seibert E, McCabe M. In Vitro Assessment of Inactivation of Cytochrome P450 Isoforms 2C9, 2D6 and 3A4 by BI 10773 XX. (U09-3255-01)

69. Tweedie D, Ely D. In Vitro Assessment of the Induction Potential of BI 10773 in Primary Cultures of Human Hepatocytes. (U08-3712-01)

70. Sane RS, Taub ME. In Vitro Evaluation of BI 10773 as an Inhibitor of Human Cytochromes P450: Determination of IC50 Values and Assessment of Drug Interaction Potential. (U07-3480)

71. Li Y, Mathur A. Interactions of BI 10773 with UGTs (Uridine Diphosphoglucuronosyltransferases). (U12-

3448-01)

72. Taub, M., Podila, L. In vitro Evaluation of the Interaction of BI 10773 with Human P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). (U08-3676- 01)

73. Ishiguro N. In vitro evaluation of the interaction of empagliflozin with human SLC transporters using the Xenopus oocyte system. (U12-1952-01)

74. Sane R, Taub M, Podila L. In Vitro Evaluation of the Interaction of BI 10773 as an Inhibitor of Human Uptake Transporters OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, and Human Efflux Transporters BCRP and MRP2. (U12- 3565-01)

75. Kishimoto W, Saito A, Igarashi TE, Ishiguro N. Investigation of human transporters involved in the influx and efflux of BI 1356 BS. (U06-3019)

76. Ishiguro N. In vitro evaluation of the interaction of linagliptin with human SLC transporters. (U12-1591-01)

77. Mattheus M, Dieterich S, Macha S, Port A, Iovino M. Relative bioavailability of both BI 10773 and metformin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and metformin (1000 mg b.i.d.) alone to healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover,.. (U09-1852-01)

78. Macha S, Hanrieder K, Iovino M, Mattheus M, Port A, Woerle H, et al. Relative bioavailability of both BI 10773 and glimepiride after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.) alone and a single dose of glimepiride (1 mg) alone in healthy male volunte. (U10-1197-02)

79. Larbalestier A, Waldhauser L, Macha S, Port A. Relative bioavailability of pioglitazone after co-administration with different doses of BI 10773 in healthy volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study). (U11- 1194-01)

80. Macha S, Port A, Mattheus M, Hanrieder K, Woerle H, Jason K, et al. Relative bioavailability of both BI 10773 50 mg and pioglitazone 45 mg after co- administration compared to BI 10773 and pioglitazone alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover, clinical phase I study). (U10- 2151-02)

81. Larbalestier A, Hanrieder K, Iovino M, Macha S, Brand T, Woerle H, et al. Relative bioavailability of both BI 10773 and sitagliptin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (50 mg q.d.)

alone and sitagliptin (100 mg q.d.) alone in healthy male volunteers (an open-label, randomised, crossover,…. (U10-1274-02)

82. Hobson D, Macha S, Larbalestier A, Rose P. Relative bioavailability of both BI 10773 and warfarin and pharmacodynamics of warfarin after co-administration compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg once daily) and a single oral dose of warfarin (25 mg) alone in healthy male volunteers.. (U10-2984-01)

83. Schoene K, Waldhauser L, Macha S, Sennewald R. Relative bioavailability of a single oral dose of digoxin (0.5 mg) when administered alone or in combination with multiple oral doses of BI 10773 (25 mg qd) in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, two-way crossover study). (U11-2644-01)

84. Schoene K, Hobson D, Macha S, Giessmann T. Relative bioavailability of BI 10773 given alone and together with verapamil - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects. (U11-1964-01)

85. Dieterich S, Macha S, Schoene K, Rose P. Relative bioavailability of multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) and ramipril (5 mg) administered together compared to multiple oral doses of BI 10773 (25 mg) alone and ramipril (5 mg) alone in healthy male and female volunteers (an open-label,.. (U11-2593-01)

86. Macha S, Xu D, Lang B, Giessmann T. Relative bioavailability of BI 10773 and simvastatin after single and combined administration - an open-label, randomised, crossover trial in healthy subjects. (U11-2575-01)

87. Mattheus M, Waldhauser L, Macha S, Giessmann T. An open-label, two-period, fixed-sequence trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 10773 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in healthy premenopausal female volunteers. (U12-1031-01)

88. Koenen R, Hobson D, Macha S. Relative bioavailability of single dose BI 10773 co-administered with multiple doses of 600 mg gemfibrozil bid compared to single

    dose treatment of BI 10773 alone in healthy volunteers - a phase I, openlabel, randomised, 2-way crossover trial. (U11-2643-01)

89. Hummel N, Pisternick-Ruf W, Macha S, Sennewald R. A randomised, open-label, three-way crossover trial to investigate the effect of rifampicin and probenecid on empagliflozin pharmacokinetics in healthy male and female subjects. (U12-2462- 01)

90. Graefe-Mody U, Staehle H, Huettner S, Ritzhaupt A. The effect of multiple oral doses of BI 1356 BS as tablets once daily for six days on the pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple oral doses of 40 mg simvastatin given once daily for 20 days and on the pharmacokinetics of its metabolite.. (1218.9). (U06-1584)

91. Graefe-Mody EU, Padula S, Abbas, A, Drda K, Nie, et al. Bioavailability of both BI 1356 BS and metformin after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 BS 10 mg daily alone and metformin 850 mg three times a day alone in healthy male volunteers (1218.4). (U06-3414)

92. Sennewald R, Jungnik A, Graefe-Mody U, Herbach K, Ring A. Relative bioavailability of both BI 1356 and pioglitazone after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 10 mg qd alone and pioglitazone 45 mg qd alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, two-way crossover study) (1218.13). (U07-1996)

93. Iovino M, Rose P, Ring A, Zander K, Graefe-Mody EU. Relative bioavailability of BI 1356 and glyburide after concomitant administration of multiple oral doses of BI 1356 5 mg once daily and a single oral dose of glyburide 1.75 mg compared with the bioavailability of BI 1356 and glyburide after each treatment given alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, two-way crossover study of phase I) (1218.30). (U09-1247-01)

94. Iovino M, Port A, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open, two-period, fixed- sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 1356 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel (1218.44). (U09-1393-01)

95. Sennewald R, Hanrieder K, Brand T, Friedrich C, Ring A, Withopf B. Relative bioavailability of digoxin after co-administration of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) and multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) alone in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, two-way crossover clinical phase I study) (1218.29). (U09-1618-01)

96. Graefe-Mody EU, Iovino M, Stangier J, Brand T, Ring A, Gaebler D, et al. Relative bioavailability of a single oral dose of warfarin (10 mg qd) after co administration with multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of a single oral dose of warfarin (10 mg qd) alone in healthy male

volunteers (an open label, two periods, fixed-sequence, clinical phase I study) (1218.28). (U09-1674-04)

97. Iovino M, Brand T, Graefe-Mody U, Newman J, Ring A. Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) after co administration with multiple oral doses of ritonavir (200 mg bid for 3 days) compared to the bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) alone in healthy male volunteers (1218.31). (U09-1077-01)

98. Iovino M, Giessmann T, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open-label, 2-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of rifampicin on the multiple-dose pharmacokinetics of linagliptin (1218.67). (U10-1328-01)

99. Stierstorfer B, Spriestersbach R, Schmidbauer SM, Runge F, Mao Y, Klumpp M. BI 1356 (linagliptin) and BI 10773: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. (U11-1622-01)

100. Ku W. Mode-of-Action and Relevance for Empagliflozin-Related Renal Tumors in the Mouse Carcinogenicity Study. (U13-3693-02)

101. Thomford P. 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Mice. (U12-3581-01)

102. Dalton SR. 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with BI 10773 in Rats. (U12-3580-01)

103. Fish LE, Schreiner G, Withopf B, Runge F, Fuchs H, Finn P, et al. BI 1356 BS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. (U10-1500-01)

104. Woo-Chang S, Fuchs H, Runge F, Schreiner G, Thomas GD, Webley L. BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks. (U10-1502-01)

105. Cifone MA, Stachlewitz R. L5178Y TK Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with Three Treatment Conditions. (U08-3198-01)

106. Stachlewitz R, Blanchard K. A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (U07-3543)

107. Stachlewitz R, Blanchard K, Studwell D. BI 10773 XX: Mutagenicity Testing with L5178Y tk+/- Mouse Lymphoma Cells. Forward Mutation Assay (BI Study Number 06R088). (U07-3245)

108. Stachlewitz R, Blanchard K. A 3 Day Micronucleus Assay in Rats Administered BI 10773 XX by Oral Gavage. (Study No. 06R141). (U07-3233)

109. Tarca J. BI 10773 XX: Mutagenicity testing with Salmonella typhimurium

TA1535, TA1537, TA98 and TA100 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM 101). Plate incorporation reverse mutation assay with and without metabolic activation. (Study No. 06R089). (U07-3186)

110. Baumeister M. BI 1356 BS: Mutagenicity study using the S. typhimurium/mammalian-microsome assay (Ames test). (U04-1756)

111. Baumeister M. BI 1356 BS: Mutagenicity study for chromosomal aberations in human lymphocytes in vitro. (U04-1827)

112. Baumeister M. BI 1356 BS: Mutagenicity study using the micronucleus assay in rat bone marrow (Part of the 4-week oral (gavage) toxicity study, Study No. 04B042). (U04-1847)