

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linagliptina Kern Pharma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de linagliptina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos recubiertos con película de linagliptina 5 mg son redondos, de color rojo claro y con un diámetro de 8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico como:
monoterapia

- cuando metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal;

tratamiento en combinación

- con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrarse linagliptina de forma concomitante.

Cuando se utiliza linagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse la reducción de la dosis de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Población pediátrica

Un ensayo clínico no ha demostrado la eficacia en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con linagliptina en niños y adolescentes. Linagliptina no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos, a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Linagliptina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la de placebo.

En ensayos clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con medicamentos sin un efecto hipoglucemiante conocido (metformina), las tasas de hipoglucemia notificadas con linagliptina fueron similares a los observados en pacientes tratados con placebo.

Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior respecto a la del placebo (ver sección 4.8).

Se sabe que sulfonilureas e insulina provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina (ver sección 4.2).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con linagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con una mediana de periodo de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los pacientes tratados con placebo. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con linagliptina; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar este medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Penfigoide bulloso

Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes tratados con linagliptina. En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo. Si se sospecha penfigoide bulloso, se debe interrumpir el tratamiento con linagliptina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Evaluación *in vitro* de interacciones

Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición de débil a moderado y una inhibición competitiva débil, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de

isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína P con baja potencia. Basándose en estos resultados y en estudios de interacción *in vivo*, se considera poco probable que linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación *in vivo* de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Rifampicina: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína P y el CYP3A4, dio lugar a una disminución del 39,6 % y del 43,8 % en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario de la linagliptina, respectivamente, y a una disminución de aproximadamente el 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por lo tanto, es posible que no se alcance la eficacia completa de linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P, especialmente si estos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína P y de CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

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

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos.

Sulfonilureas: la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos descritos a continuación, linagliptina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, lo que proporciona evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, la glicoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (OCT).

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo ningún efecto relevante sobre la farmacocinética de metformina en voluntarios sanos.

Por lo tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por OCT.

Sulfonilureas: la administración concomitante de dosis múltiples orales de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) dio lugar a una reducción sin relevancia clínica del 14 % tanto del AUC como de la $C_{m\acute{a}x}$ de glibenclamida. Dado que glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se esperan interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, al igual que glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

Digoxina: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina con dosis

múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina en voluntarios sanos. Por lo tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por la glicoproteína P *in vivo*.

Warfarina: las dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrada en una dosis única.

Simvastatina: las dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estacionario de simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en voluntarios sanos. Tras la administración de una dosis supraterapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina al día durante 6 días, el AUC plasmática de la simvastatina aumentó en un 34 % y la C_{máx} plasmática en un 10 %.

Anticonceptivos orales: la administración conjunta con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel ni de etinilestradiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de linagliptina durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con linagliptina teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de linagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con linagliptina 5 mg (63,4 % frente a 59,1 %). La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue mayor en los pacientes que recibieron placebo en comparación con los que recibieron linagliptina 5 mg (4,3 % frente a 3,4 %).

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue «hipoglucemia», observada con la triple combinación de linagliptina más metformina más sulfonilurea (14,8 % frente al 7,6 % con placebo).

En los estudios controlados con placebo, el 4,9 % de los pacientes experimentaron «hipoglucemia» como reacción adversa con linagliptina. De estos, el 4,0 % fueron leves, el 0,9 % moderados y el 0,1 % se clasificaron como graves en cuanto a su intensidad. Se notificó pancreatitis con mayor frecuencia en pacientes aleatorizados a linagliptina (7 casos en 6580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 casos

en 4383 pacientes que recibieron placebo).

Lista tabulada de reacciones adversas

Debido al impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej., en las hipoglucemias), las reacciones adversas se analizaron en función de las respectivas pautas de tratamiento (en monoterapia, adición a metformina, adición a metformina más sulfonilurea y adición a insulina).

Los estudios controlados con placebo incluyeron estudios en los que se administró linagliptina:

- en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas
- en monoterapia con una duración ≥ 12 semanas
- en combinación con metformina
- en combinación con metformina + sulfonilurea
- en combinación con metformina y empagliflozina
- en combinación con insulina, con o sin metformina

En la tabla siguiente (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los estudios doble ciego en monoterapia o en combinación según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

* Basado en la experiencia poscomercialización

** Basado en elevaciones de la lipasa $> 3 \times$ LSN observadas en ensayos clínicos

Basado en el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA), ver también más adelante

¹ Reacción adversa observada en combinación con metformina más sulfonilurea

² Reacción adversa observada en combinación con insulina

Estudio sobre la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina frente a placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un riesgo CV elevado basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida (ver sección 5.1). El estudio incluyó a 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento de referencia según las guías regionales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La incidencia global de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves en los pacientes que recibieron linagliptina fue similar a la observada en los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido anteriormente de linagliptina.

En la población tratada, se notificaron episodios de hipoglucemia grave (que requirieron asistencia) en el 3,0 % de los pacientes que recibieron linagliptina y en el 3,1 % de los que recibieron placebo. Entre los pacientes que utilizaban sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,0 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 1,7 % en los tratados con placebo. Entre los pacientes que utilizaban insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 4,9 % en los tratados con placebo.

En el periodo de observación global del estudio, se notificó pancreatitis aguda confirmada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los pacientes tratados con placebo.

En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.

Población pediátrica

En general, en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 de 10 a 17 años, el perfil de seguridad de linagliptina fue similar al observado en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable aplicar las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar una monitorización clínica y tomar medidas clínicas si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH05

Mecanismo de acción

Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que interviene en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón tipo 1, polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se secretan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de insulina por las células beta pancreáticas en presencia de niveles normales y elevados de glucosa en sangre. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas, lo que da lugar a una reducción de la producción hepática de glucosa.

Linagliptina se une de forma muy eficaz a la DPP-4 de manera reversible, lo que conduce a un aumento sostenido y una prolongación de los niveles de incretinas activas. Linagliptina aumenta la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa y reduce la secreción de glucagón, lo que da lugar a una mejora general de la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad > 10 000 veces mayor que la actividad de la DPP-8 o la DPP-9 *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

Para evaluar la eficacia y la seguridad se llevaron a cabo ocho ensayos controlados aleatorios de fase III con 5239 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 3319 fueron tratados con linagliptina. Estos estudios incluyeron a 929 pacientes de 65 años o más que tomaban linagliptina. También había 1238 pacientes con insuficiencia renal leve y 143 pacientes con insuficiencia renal moderada que tomaban linagliptina. Linagliptina una vez al día produjo mejoras clínicamente significativas en el control glucémico, sin cambios clínicamente relevantes en el peso corporal. Las reducciones de la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo el sexo, la edad, la insuficiencia renal y el índice de masa corporal (IMC). Los niveles basales más altos de HbA_{1c} se asociaron con una mayor reducción de la HbA_{1c}. Se observó una diferencia significativa en la reducción de la HbA_{1c} entre los pacientes asiáticos (0,8 %) y los pacientes caucásicos (0,5 %) en los estudios combinados.

Linagliptina en monoterapia en pacientes no aptos para metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. El tratamiento con linagliptina 5 mg una vez al día proporcionó una mejora significativa de la HbA_{1c} (variación del -0,69 % en comparación con el placebo) en pacientes con una HbA_{1c} basal de aproximadamente el 8 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y de la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con el placebo. La incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de placebo.

La eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia también se evaluaron en pacientes para los que el tratamiento con metformina no era adecuado, debido a intolerancia o contraindicaciones por insuficiencia renal, en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (-0,57 % de cambio en comparación con el placebo), desde una HbA_{1c} media basal del 8,09 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) en comparación con el placebo. La incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina

La eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina se evaluaron en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (-0,64 % de cambio en comparación con el placebo), desde una HbA_{1c} media basal del 8 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y de la glucosa posprandial a las 2 horas (PPG) en comparación con el placebo. La incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y sulfonilurea

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg frente a placebo en pacientes que no habían respondido adecuadamente al tratamiento con metformina y una sulfonilurea. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (-0,62 % de cambio en comparación con placebo), desde un valor medio basal de HbA_{1c} del 8,14 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y empagliflozina

En pacientes con control inadecuado con metformina y empagliflozina (10 mg [n = 247] o 25 mg [n = 217]), el tratamiento de 24 semanas con linagliptina 5 mg como terapia complementaria proporcionó reducciones medias ajustadas de la HbA_{1c} con respecto al valor inicial del -0,53 % (diferencia significativa con respecto al placebo añadido: -0,32 % (IC del 95 %: -0,52; -0,13) y -0,58 % (diferencia significativa con respecto al placebo añadido: -0,47 % (IC del 95 %: -0,66; -0,28), respectivamente. Una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes con una HbA_{1c} basal \geq 7,0 % y tratados con linagliptina 5 mg alcanzó una HbA_{1c} objetivo < 7 % en comparación con el placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con insulina

La eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg a la insulina sola o en combinación con metformina y/o pioglitazona se han evaluado en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (-0,65 % en comparación con el placebo) desde un valor medio basal de HbA_{1c} del 8,3 %. Linagliptina también proporcionó mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y una mayor proporción de pacientes alcanzó el objetivo de HbA_{1c} < 7,0 % en comparación con el placebo, lo que se logró con una dosis estable de insulina (40,1 UI). El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. Los efectos sobre los lípidos plasmáticos fueron insignificantes. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de placebo (22,2 % con linagliptina; 21,2 % con placebo).

Datos de linagliptina a los 24 meses, como adyuvante de la metformina en comparación con glimepirida

En un estudio que comparó la eficacia y la seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media 3 mg) en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de la HbA_{1c} fueron del -0,16 % con linagliptina (HbA_{1c} basal media del 7,69 %) y -0,36 % con glimepirida (HbA_{1c} media al inicio del estudio: 7,69 %), con una diferencia media entre los tratamientos del 0,20 % (IC del 97,5 %: 0,09, 0,299).

La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que en el grupo de glimepirida (36,1 %). Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal con respecto al valor basal, en comparación con un aumento significativo del peso en los pacientes que recibieron glimepirida (-1,39 frente a +1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento añadido en pacientes con insuficiencia renal grave, datos controlados con placebo durante 12 semanas (antecedentes estables) y extensión controlada con placebo durante 40 semanas (antecedentes ajustables)

La eficacia y la seguridad de linagliptina también se evaluaron en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal grave en un estudio doble ciego frente a placebo durante 12 semanas, durante las cuales se mantuvieron estables los tratamientos glucémicos de base. La mayoría de los pacientes (80,5 %) recibieron insulina como tratamiento de fondo, sola o en combinación con otros antidiabéticos orales, como sulfonilureas, glinidas y pioglitazona. Se realizó un seguimiento adicional de 40 semanas de tratamiento, durante el cual se permitieron ajustes de la dosis de los tratamientos antidiabéticos de fondo.

Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (variación del -0,59 % en comparación con el placebo después de 12 semanas), desde una HbA_{1c} media basal del 8,2 %. La diferencia observada en la HbA_{1c} con respecto al placebo fue del -0,72 % después de 52 semanas.

El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue mayor que con placebo, debido a un aumento de los episodios

hipoglucémicos asintomáticos. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a los episodios hipoglucémicos graves.

Linagliptina como tratamiento complementario en personas de edad avanzada (edad \geq 70 años) con diabetes tipo 2

La eficacia y la seguridad de linagliptina en pacientes de edad avanzada (\geq 70 años) con diabetes tipo 2 se evaluaron en un estudio doble ciego de 24 semanas de duración. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de los medicamentos antidiabéticos de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, tras las cuales se permitieron ajustes. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (variación del -0,64 % en comparación con el placebo después de 24 semanas), desde una HbA_{1c} media basal del 7,8 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Estudio sobre la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)

CARMELINA fue un estudio aleatorizado en 6979 pacientes con diabetes tipo 2 con riesgo CV elevado basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida que fueron tratados con linagliptina 5 mg (3494) o placebo (3485) añadidos al tratamiento de referencia según las normas regionales para la HbA_{1c}, los factores de riesgo CV y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó a 1211 (17,4 %) pacientes \geq 75 años y 4348 (62,3 %) pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19 % de la población tenía una TFGe \geq 45 a $<$ 60 ml/min/1,73m², el 28 % de la población tenía una TFGe \geq 30 a $<$ 45 ml/min/1,73m² y el 15 % tenía una TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m². La media de HbA_{1c} al inicio del estudio fue del 8,0 %.

El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad en el criterio principal de valoración cardiovascular, que era una combinación de la primera aparición de muerte cardiovascular o infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (3P-MACE). El criterio de valoración renal combinado se definió como muerte renal o enfermedad renal terminal sostenida o disminución sostenida del 40 % o más en la TFGe.

Tras una mediana de seguimiento de 2,2 años, linagliptina, cuando se añadió al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos graves ni de acontecimientos renales. No se observó un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que era un criterio de valoración adicional evaluado, en comparación con el tratamiento habitual sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (véase la tabla 2).

Tabla 2 Variables cardiovasculares y renales por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	
Número de pacientes	3494		3485		
Compuesto CV primario (muerte cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Compuesto renal secundario (muerte renal, ETR, disminución sostenida del 40 % en la TFGe)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalidad por	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)

cualquier causa					
Muerte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* AP = años-paciente

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

En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio de normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o de microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgo estimada fue de 0,86 (IC del 95 %: 0,78, 0,95) para linagliptina frente a placebo.

Estudio de seguridad cardiovascular con linagliptina (CAROLINA)

El CAROLINA fue un estudio aleatorizado en 6033 pacientes con diabetes tipo 2 en fase inicial y riesgo CV elevado o complicaciones establecidas que fueron tratados con linagliptina 5 mg (3023) o glimepirida 1-4 mg (3010) añadidos al tratamiento de referencia (incluido el tratamiento de base con metformina en el 83 % de los pacientes) con el objetivo de alcanzar los estándares regionales de HbA_{1c} y factores de riesgo CV. La edad media de la población del estudio fue de 64 años e incluyó a 2030 (34 %) pacientes \geq 70 años. La población del estudio incluyó a 2089 (35 %) pacientes con enfermedad cardiovascular y 1130 (19 %) pacientes con insuficiencia renal con una TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² al inicio del estudio. La HbA_{1c} media al inicio del estudio fue del 7,15 %.

El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad en el criterio principal de valoración cardiovascular, que era una combinación de la primera aparición de muerte cardiovascular o infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE).

Tras una mediana de seguimiento de 6,25 años, la linagliptina no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves (ver tabla 3) en comparación con glimepirida. Los resultados fueron consistentes en los pacientes tratados con o sin metformina.

Tabla 3 Acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE) y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1-4 mg)		Razón de riesgos instantáneos
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	(IC del 95 %)
Número de pacientes	3023		3010		
Compuesto CV primario (muerte cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidad por cualquier causa	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Muerte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* AP = años-paciente

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

Durante todo el periodo de tratamiento (mediana del tiempo en tratamiento: 5,9 años), la tasa de pacientes con hipoglucemia moderada o grave fue del 6,5 % con linagliptina frente al 30,9 % con glimepirida, y se produjo hipoglucemia grave en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina frente al 2,2 % con glimepirida.

Población pediátrica

Se ha estudiado la eficacia clínica y la seguridad de empagliflozina 10 mg con un posible aumento de la dosis a 25 mg o de linagliptina 5 mg una vez al día en niños y adolescentes de 10 a 17 años con DM2 en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y en grupos paralelos (DINAMO) durante 26 semanas, con un periodo de extensión de seguridad con tratamiento activo doble ciego de hasta 52 semanas.

Al inicio del estudio, la HbA_{1c} media era del 8,03 %. El tratamiento con linagliptina 5 mg no proporcionó una mejora significativa de la HbA_{1c}. La diferencia en el tratamiento de la variación media ajustada de la HbA_{1c} tras 26 semanas entre linagliptina y placebo fue de -0,34 % (IC del 95 %: -0,99, 0,30; p = 0,2935). El cambio medio ajustado en la HbA_{1c} desde el inicio del estudio fue del 0,33 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 0,68 % en los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de linagliptina se ha caracterizado ampliamente en sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o pacientes, linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana del T_{máx}) que se alcanzaron 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica con una vida media terminal larga (vida media terminal de linagliptina superior a 100 horas), lo que se debe principalmente a la unión saturable y fuerte de linagliptina a la DPP-4 y no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de una dosis diaria de 5 mg de linagliptina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan con la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó aproximadamente un 33 % tras dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intraindividual e interindividual para el AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a la unión dependiente de la concentración de linagliptina a la DPP-4, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis, mientras que el AUC no unido aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de linagliptina fue en general similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración conjunta de una comida rica en grasas con linagliptina prolongó el tiempo hasta alcanzar la C_{máx} en 2 horas y redujo la C_{máx} en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia en el AUC_{0-72 h}. No se espera ningún efecto clínicamente relevante de los cambios de C_{máx} y T_{máx}; por lo tanto, linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Como resultado de la unión a los tejidos, el volumen aparente medio de distribución en estado estacionario tras una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 1110 litros, lo que indica que linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de linagliptina a proteínas plasmáticas depende de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l a entre el 75 % y el 89 % a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 al aumentar la concentración de linagliptina. A concentraciones elevadas, en las que la DPP-4 está completamente saturada, entre el 70 % y el 80 % de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas distintas de la DPP-4, por lo que entre el 30 % y el 20 % quedó sin unir en el plasma.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio abierto de dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con sujetos sanos normales. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificados en función del aclaramiento de creatinina como leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con DM2 y deterioro renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DM2 y función renal normal. El aclaramiento de creatinina se midió mediante mediciones del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina sérica según la fórmula de Cockcroft-Gault. $CrCl = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica} [\times 0,85 \text{ para mujeres}]$, donde la edad se expresa en años, el peso en kg y la creatinina sérica en mg/dl.

En condiciones de estado estable, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la de sujetos sanos. En la insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado de la exposición, aproximadamente 1,7 veces mayor en comparación con el control. La exposición en pacientes con DM2 e IR grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con los pacientes con DM2 y función renal normal. Las predicciones en estado estacionario para el AUC de linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se espera que la linagliptina se elimine en grados terapéuticamente significativos mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación de Child-Pugh), el AUC y la $C_{\text{máx}}$ medios de linagliptina fueron similares a los de controles sanos emparejados tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina. No se propone ningún ajuste de la dosis de linagliptina para pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Índice de masa corporal (IMC)

No es necesario ajustar la dosis en función del IMC. El IMC no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización se han realizado hasta un IMC igual a 40 kg/m².

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. El sexo no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de las fases I y II.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad hasta los 80 años, ya que la edad no tuvo un impacto clínicamente relevante en la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional

de los datos de las fases I y II. Los sujetos de edad avanzada (de 65 a 80 años, el paciente de más edad tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

Población pediátrica

Un estudio pediátrico de fase II examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las encontradas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg mostró superioridad sobre 1 mg en cuanto a la inhibición del DPP-4 en el valle (72 % frente a 32 %, $p = 0,0050$) y una reducción numéricamente mayor en cuanto a la variación media ajustada con respecto al valor basal de la HbA_{1c} (-0,63 % frente a -0,48 %, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con cautela.

Un estudio pediátrico de fase III examinó la farmacocinética y la farmacodinámica (cambio de la HbA_{1c} con respecto al valor basal) de 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2. La relación exposición-respuesta observada fue en general comparable entre los pacientes pediátricos y los adultos, aunque se estimó un efecto del fármaco menor en los niños. La administración oral de linagliptina dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos. Las concentraciones mínimas medias geométricas y las concentraciones medias geométricas a las 1,5 horas después de la administración (que representan una concentración alrededor del $t_{m\acute{a}x}$) en estado estacionario fueron de 4,30 nmol/l y 12,6 nmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas correspondientes en pacientes adultos fueron de 6,04 nmol/l y 15,1 nmol/l.

Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. La raza no tuvo un efecto evidente sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, que incluían pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático. Además, se observó que las características farmacocinéticas de linagliptina eran similares en estudios de fase I específicos en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal son los principales órganos diana de la toxicidad en ratones y ratas con dosis repetidas de linagliptina superiores a 300 veces la exposición humana.

En ratas se observaron efectos en los órganos reproductores, la tiroides y los órganos linfoides con dosis superiores a 1500 veces la exposición humana. Se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes en perros con dosis medias, que provocaron cambios cardiovasculares secundarios, considerados específicos de los perros. El hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de la toxicidad en monos cynomolgus con una exposición más de 450 veces superior a la exposición humana. Con una exposición más de 100 veces superior a la exposición humana, la irritación del estómago fue el principal hallazgo en estos monos.

Linagliptina y su metabolito principal no mostraron potencial genotóxico.

Los estudios de carcinogenicidad oral de dos años en ratas y ratones no revelaron evidencia de carcinogenicidad en ratas ni en ratones machos. Una incidencia significativamente mayor de linfomas malignos solo en ratones hembras a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) no se considera relevante para los seres humanos (explicación: no relacionada con el tratamiento, sino debida a una incidencia de fondo muy variable). Según estos estudios, no hay motivos para preocuparse por la carcinogenicidad en los seres humanos.

El NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y la teratogenicidad en ratas se fijó en > 900 veces la exposición humana. El NOAEL para la toxicidad materna, embrionaria-fetal y en la descendencia en ratas fue 49 veces la exposición humana. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a > 1000 veces la exposición humana. Se obtuvo un NOAEL de 78 veces la

exposición humana para la toxicidad embrionaria y fetal en conejos, y para la toxicidad materna, el NOAEL fue de 2,1 veces la exposición humana. Por lo tanto, se considera poco probable que linagliptina afecte a la reproducción a exposiciones terapéuticas en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Almidón pregelatinizado (maíz)
Copovidona
Crospovidona
Dibehenato de glicerol

Recubrimiento de película

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres precortados unidosis de PA/al/PVC en envases de cartón que contienen 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 y 120 × 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.643

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

Octubre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2025

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).