



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N° 3997

BUENOS AIRES, 26 ABR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008598-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA DUO / LINAGLIPTINA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N°56.988.

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



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICION N° **3997**

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA DUO / LINAGLIPTINA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; LINAGLIPTINA 2,5 mg -



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **3997**

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; LINAGLIPTINA 2,5 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N°
56.988 y Disposición N° 0274/13, propiedad de la firma BOEHRINGER
INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 445 a 464, 471 a 490 y
497 a 516, para los prospectos y de fojas 465 a 470, 491 a 496 y 517 a
522, para la información para el paciente.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 0274/13 los prospectos autorizados por las fojas 445 a 464 y
la información para el paciente autorizada por las fojas 465 a 470, de las
aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.988 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición conjuntamente con los prospectos e información para el
paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICION N° **3997**

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008598-15-1

DISPOSICIÓN N° **3997**

Jfs

DR. ROBERTO LEDE
Subcoordinador Regional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3.997** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.988 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRAYENTA DUO / LINAGLIPTINA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; LINAGLIPTINA 2,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0274/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009561-11-1.

SR
C

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7700/13.	Prospectos de fs. 445 a 464, 471 a 490 y 497 a 516, corresponde desglosar de fs. 445 a 464. Información para el paciente de fs. 465 a

b 1



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		470, 491 a 496 y 517 a 522, corresponde desglosar de fs. 465 a 470. -
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.988 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **26 ABR. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-008598-15-1

DISPOSICIÓN N°

3997

Jfs


DR. ROBERTO LEES
 Subsecretario Nacional
 A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

26 ABR. 2017

TRAYENTA® DUO

**LINAGLIPTINA
METFORMINA**

Comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿Qué es TRAYENTA® DUO y para qué se utiliza?

TRAYENTA® DUO Contiene dos principios activos distintos: linagliptina y metformina.

- La linagliptina pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4).
- La metformina pertenece a una clase de medicamentos denominados biguanidas.

Combinadas se utilizan para mejorar el control de la diabetes en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), junto con la dieta y el ejercicio.

¿Cómo actúa TRAYENTA® DUO?

Los dos principios activos actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes adultos con una forma de diabetes llamada "diabetes mellitus tipo 2". Este medicamento ayuda a mejorar los niveles de insulina después de una comida y reduce la cantidad de azúcar de la sangre.

Junto con la dieta y el ejercicio, este medicamento le ayuda a bajar su nivel de azúcar en sangre.

TRAYENTA® DUO se puede usar sólo o con ciertos medicamentos para la diabetes como las sulfonilureas, con inhibidores de la SGLT2 o con insulina.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 también se llama diabetes mellitus tipo 2. La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la que su cuerpo no produce suficiente insulina y la insulina que produce su cuerpo no funciona tan bien como debería. Su cuerpo también puede producir demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, se acumula azúcar (glucosa) en la sangre. Esto puede llevar a problemas médicos graves, como enfermedades que afectan al corazón, enfermedades que afectan al riñón, ceguera y amputaciones.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRAYENTA® DUO?

No tome TRAYENTA® DUO:

- si es alérgico a la linagliptina o a la metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si tiene problemas con sus riñones, pulmón o corazón.

PROYECTO DE PROSPECTO

- si tiene una infección grave, está deshidratado, o se realizará un estudio con la administración de sustancias de contraste iodado.
- si alguna vez ha tenido un coma diabético.
- si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con azúcar elevado en sangre, pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos).
- si ha sufrido recientemente un ataque al corazón o si tiene problemas circulatorios graves, como por ejemplo "shock" o dificultades para respirar.
- si tiene problemas de hígado.
- si bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o sólo de vez en cuando).

No tome TRAYENTA® DUO si le afecta cualquiera de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar TRAYENTA® DUO

- si padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce nada de insulina). TRAYENTA® DUO no se debe usar para tratar esta enfermedad.

- si está tomando un medicamento antidiabético conocido como "sulfonilurea", su médico puede querer reducirle su dosis de sulfonilurea cuando la tome junto con TRAYENTA® DUO para evitar niveles de azúcar bajos en sangre (hipoglucemia).

- si experimenta alguno de los siguientes síntomas a la vez: sensación de frío o malestar, náuseas o vómitos intensos, dolor abdominal, astenia grave, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración rápida. La metformina, uno de los componentes de TRAYENTA® DUO, puede provocar un efecto adverso raro pero grave llamado acidosis láctica (una acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede, si no se trata rápidamente, provocar la muerte. La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un hospital. (Ver sección: "**Algunos síntomas requieren atención médica inmediata**").

Si experimenta alguno de los síntomas de acidosis láctica deje de tomar TRAYENTA® DUO y consulte con su médico de inmediato. La acidosis láctica también puede producirse por una ingesta de alcohol excesiva o por un ayuno prolongado.

- durante el tratamiento con TRAYENTA® DUO, su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones al menos una vez al año y con mayor frecuencia si tiene edad avanzada o si el funcionamiento de sus riñones está al límite o si existe riesgo de que pueda empeorar.

- si se va a someter a una operación con anestesia general, espinal o epidural. Puede que tenga que dejar de tomar TRAYENTA® DUO un par de días antes y después de la operación.

- si le van a hacer una radiografía en la que le inyecten un agente de contraste. Necesitará dejar de tomar TRAYENTA® DUO antes de o en el momento de la radiografía y durante 2 o más días después.

Antes de empezar a tomar TRAYENTA® DUO de nuevo, se deberá evaluar el funcionamiento de sus riñones.

Si tiene síntomas de pancreatitis aguda, como dolor abdominal grave y persistente, debe consultar con su médico.

Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar TRAYENTA® DUO.

Las lesiones cutáneas son una complicación frecuente de la diabetes. Siga las recomendaciones sobre el cuidado de la piel y los pies indicadas por su médico o enfermero.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de TRAYENTA® DUO con otros medicamentos

PROYECTO DE PROSPECTO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, debe informar a su médico si está utilizando los siguientes medicamentos, incluyendo aquéllos que contienen alguno de los principios activos listados a continuación:

- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, Éstos se pueden utilizar para controlar los ataques epilépticos (convulsiones) o el dolor crónico.
- cimetidina, un medicamento utilizado para tratar problemas de estómago.
- rifampicina, Éste es un antibiótico utilizado para tratar infecciones como la tuberculosis.
- medicamentos utilizados para tratar enfermedades que conllevan inflamación, como el asma y la artritis (corticoesteroides).
- medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos).
- broncodilatadores (simpaticomiméticos β) para el tratamiento del asma bronquial.
- medios de contraste iodados (que puede recibir mientras se le hace una radiografía) o medicamentos que contienen alcohol.

Toma de TRAYENTA® DUO con alcohol

Evite el consumo de alcohol y de medicamentos que contienen alcohol mientras tome TRAYENTA® DUO.

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica después de un consumo excesivo de alcohol (en concreto en caso de ayunas, malnutrición o enfermedad hepática) debido al principio activo metformina.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar TRAYENTA® DUO si está embarazada. Se desconoce si este medicamento es perjudicial para el feto.

TRAYENTA® DUO no debe utilizarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de TRAYENTA® DUO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, tomar TRAYENTA® DUO en combinación con los medicamentos llamados sulfonilureas puede provocar un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia), que puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

3. ¿Cómo tomar TRAYENTA® DUO?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

La cantidad de TRAYENTA® DUO que usted tomará varía dependiendo de su situación y de las dosis de metformina y/o comprimidos individuales de linagliptina y metformina que esté tomando actualmente.

Su médico le indicará exactamente la dosis de este medicamento que debe tomar.

Cómo tomar este medicamento

- un comprimidos dos veces al día por vía oral a la dosis prescrita por su médico.
- con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago.

No debe superar la dosis máxima diaria recomendada de 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

Siga tomando TRAYENTA® DUO mientras se lo prescriba su médico para que le ayude a controlar su nivel de azúcar en sangre. Su médico le puede prescribir este medicamento junto con otros medicamentos antidiabéticos orales o junto a la insulina.

Durante el tratamiento con TRAYENTA® DUO debe continuar con su dieta y tener cuidado de que la ingesta de carbohidratos se distribuya por igual durante el día. Si tiene sobrepeso, continúe con su dieta baja en calorías tal y como le han indicado. Es poco probable que este medicamento ~~sele~~ provoque una bajada anormal del azúcar en sangre (hipoglucemia). Cuando TRAYENTA® DUO se usa junto con un medicamento que contenga una sulfonilurea o insulina, se puede producir una bajada de azúcar en sangre y su médico le puede reducir la dosis de su sulfonilurea o de la insulina.

Pida instrucciones a su médico si:

- tiene una enfermedad que esté asociada a deshidratación (gran pérdida de líquidos corporales) como por ejemplo náuseas con vómitos, diarrea o fiebre, o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
- tiene previsto someterse a una cirugía.
- si es necesario que le inyecten un agente de contraste para realizarle una radiografía.

Si toma más TRAYENTA® DUO del que debe

Si toma más TRAYENTA® DUO del que debe, consulte con un médico inmediatamente.

Si olvidó tomar TRAYENTA® DUO

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si falta poco tiempo para su siguiente dosis, no tome la dosis que olvidó. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Nunca tome dos dosis a la vez (mañana o tarde).

Si interrumpe el tratamiento con TRAYENTA® DUO

Siga tomando TRAYENTA® DUO hasta que su médico le diga que lo interrumpa. Esto le ayudará a mantener controlado su azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, TRAYENTA® DUO puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas requieren atención médica inmediata

Deje de tomar TRAYENTA® DUO y acuda rápidamente a su médico si experimenta los siguientes síntomas: niveles de azúcar bajos en sangre (hipoglucemia): temblor, sudor, ansiedad, visión borrosa, hormigueo en los labios, palidez, cambios de humor o confusión. La hipoglucemia (puede ser muy frecuente) es un efecto adverso identificado para la combinación de TRAYENTA® DUO más sulfonilurea.

Muy raramente los pacientes que toman metformina (uno de los principios activos de TRAYENTA® DUO) han experimentado una situación grave llamada acidosis láctica (demasiado ácido láctico en su sangre).

Esto es más frecuente en personas cuyos riñones no funcionan correctamente. Deje de tomar TRAYENTA® DUO y acuda rápidamente a un médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas a la vez:

- sentirse indispuesto (náuseas o vómitos), dolor abdominal, debilidad grave, calambres musculares, pérdida inexplicable de peso, respiración rápida y sensación de frío o malestar.

PROYECTO DE PROSPECTO

Preste especial atención y consulte inmediatamente con su médico, si se produce alguna situación que pueda provocar deshidratación (por ejemplo diarrea severa o vómitos), si inicia un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento con diuréticos o con antiinflamatorios analgésicos, incluyendo los de venta libre. Tenga en cuenta otras situaciones que pueden aumentar las posibilidades de presentar este cuadro: la diabetes mal controlada, el ayuno prolongado, tomar alcohol, problemas en su hígado, corazón, riñón y pulmones)

Algunos pacientes han experimentado inflamación del páncreas (pancreatitis: frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Avise a su médico si experimenta dolor de estómago grave y persistente, con o sin vómitos, ya que puede sufrir pancreatitis.

Otros efectos adversos de TRAYENTA® DUO incluyen:

Mientras tomaban TRAYENTA® DUO algunos pacientes han experimentado reacciones alérgicas (frecuencia: poco frecuente), que pueden ser graves, incluyendo signos tales como ronchas, hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar (angioedema, urticaria) y pitidos y dificultad para respirar (hiperreactividad bronquial). Si experimenta alguno de los signos mencionados anteriormente, deje de tomar TRAYENTA® DUO y acuda rápidamente a su médico. Su médico le puede recetar un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban TRAYENTA® DUO:

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): inflamación de la nariz o garganta (nasofaringitis), tos, pérdida del apetito (disminución del apetito), diarrea, sentirse indispuesto (náuseas o vómitos), picor (prurito), pancreatitis (inflamación del páncreas), aumento de la enzima lipasa en las pruebas de laboratorio.

Efectos adversos cuando se toma linagliptina sola:

Se han reportado: erupción en la piel y ulceración en la cavidad de la boca. Además de los efectos adversos de linagliptina que ya están listados para TRAYENTA® DUO.

Efectos adversos cuando se toma metformina sola, que no se describieron para TRAYENTA® DUO:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor abdominal.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): gusto metálico (alteración del gusto).
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): reducción de los niveles de vitamina B12, trastornos de la función hepática, hepatitis (un problema de su hígado), reacciones de la piel como enrojecimiento de la piel (eritema, picor) y urticaria.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

PROYECTO DE PROSPECTO



Presentaciones

Envases con 10, 14, 28, 30, 60, 84, 90, (uso hospitalario), 100 (uso hospitalario) y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania. Industria Alemana.

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

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.988.

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Bioquímico y Farmacéutico

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**TRAYENTA® DUO****LINAGLIPTINA
METFORMINA****Comprimidos recubiertos****VENTA BAJO RECETA****INDUSTRIA ALEMANA****COMPOSICIÓN****Cada comprimido recubierto contiene:**

Linagliptina 2,5 mg y metformina clorhidrato 500 mg, 850 mg o 1000 mg

Excipientes: L-Arginina, Almidón de maíz, Copovidona, Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Propilenglicol, Dióxido de titanio, Talco, Óxido férrico rojo/amarillo, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante

Código ATC: A10BD11

INDICACIONES

TRAYENTA® DUO está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando el tratamiento con linagliptina más metformina es apropiado, en pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola o en aquellos que ya están siendo tratados con la combinación libre de linagliptina y metformina y están bien controlados.

TRAYENTA® DUO está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, un tratamiento triple combinado) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes inadecuadamente controlados que reciben la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

TRAYENTA®DUO se indica como terapia coadyuvante de la insulina (es decir, tratamiento de triple combinación) como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control glucémico en los pacientes cuando con insulina y metformina solas no logran el control glucémico adecuado

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que está involucrada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón tipo 1 y polipéptido insulínico dependiente de glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están involucradas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se secretan en niveles bajos a lo largo del día y los niveles aumentan inmediatamente después del consumo de alimentos. GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis y secreción de insulina a partir de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa sanguínea normal o elevada. Además, GLP-1 a su vez reduce la secreción de glucagón a partir de las células alfa pancreáticas produciendo una disminución de la producción hepática de glucosa. La linagliptina se une muy efectivamente a la DPP-4 de forma reversible y ello conduce a un aumento

PROYECTO DE PROSPECTO

sostenido y a una prolongación de los niveles activos de incretinas. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón en forma dependiente de la glucosa, lo cual produce una mejoría global de la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad >10.000 veces comparado con la actividad frente a la DPP-8 o DPP-9 *in vitro*.

El clorhidrato de metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos que disminuye tanto la glucosa plasmática basal como la posprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia. El clorhidrato de metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- (1) disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis
- (2) en el músculo, mejora la captación y utilización periférica de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina
- (3) y retrasa la absorción intestinal de glucosa.

El clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno actuando sobre la sintetasa del glucógeno. El clorhidrato de metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

En los seres humanos, independientemente de su efecto sobre la glucemia, el clorhidrato de metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto fue demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados de mediano y largo plazo: el clorhidrato de metformina disminuye los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica y seguridad

Linagliptina como tratamiento concomitante con metformina

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina se evaluó en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejorías significativas de la HbA1c (cambio de -0,64 % comparado con el placebo), a partir de una HbA1c basal media de 8%. La linagliptina también demostró mejorías significativas de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -21,1 mg/dl (-1.2 mmol/L), y de la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas de -67,1 mg/dl (-3.7 mmol/L) y un número mayor de pacientes logró el objetivo de una HbA1c < 7,0% comparado con el placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

En un estudio factorial controlado con placebo de 24 semanas sobre el tratamiento inicial, linagliptina 2,5 mg dos veces al día combinada con metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día) proporcionó mejorías significativas de los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las monoterapias (HbA1c basal media de 8,65%).

El cambio medio de la HbA1c corregido para el placebo desde la visita basal para linagliptina 2,5/metformina 1000 mg dos veces al día fue del 1,71%, lo cual produjo un control de la HbA1c (<7,0%) en el 54,3% de los pacientes (comparado con el 31,2% de los tratados con monoterapia con metformina 1000 mg dos veces al día). Las disminuciones medias de la HbA1c desde la visita basal fueron generalmente mayores en los pacientes que tenían valores basales superiores de HbA1c. Los efectos sobre los lípidos fueron en general neutros. La disminución del peso corporal con la combinación de linagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios con respecto a la visita basal en los pacientes tratados con linagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre grupos de

PROYECTO DE PROSPECTO

tratamiento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1% y linagliptina 2,5 mg más metformina dos veces al día 1,4%).

Además, este estudio incluyó pacientes (n=66) con hiperglucemias más severas (HbA1c $\geq 11\%$) que fueron tratados en forma abierta con linagliptina 2,5 mg y metformina 1000 mg dos veces al día. En este grupo de pacientes, el valor medio de HbA1c basal fue del 11,8% y la GPA media fue de 261,8 mg/dl (14.5 mmol/L). En los pacientes que completaron el periodo del ensayo de 24 semanas sin tratamiento de rescate (n=48), se observó una disminución media de la HbA1c de -3,74%, y de -81,2 mg/dl (-4.5 mmol/L) en el valor de GPA (n=41) con respecto a la visita basal. En el análisis LOCF que incluyó a todos los pacientes con mediciones del criterio de valoración primario (n=65) durante la última observación sin tratamiento de rescate, los cambios con respecto a la visita basal fueron de -3,19% para la HbA1c y de -73,6 mg/dl (-4.1 mmol/L) para la GPA.

Linagliptina como tratamiento concomitante con la combinación de metformina y sulfonilureas

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina 5 mg comparado con el placebo en pacientes que no estaban controlados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó mejoras significativas de la HbA1c (cambio de -0,62% comparado con el placebo) a partir de una HbA1c basal media de 8,14%. La linagliptina también demostró mejoras significativas en los pacientes que lograron un objetivo de HbA1c $< 7,0\%$ y también en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con el placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos

Linagliptina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y empagliflozina

En pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina y empagliflozina (10 mg (n=247) o 25 mg (n=217), el tratamiento durante 24 semanas con terapia de adición de linagliptina 5 mg brindó una reducción media ajustada en los valores de HbA1c respecto del nivel basal de -0,53% (diferencia significativa respecto a placebo -0,32% (IC 95 %, -0,25, -0,13) y -0,58% (diferencia significativa respecto a placebo -0,47% (IC 95 %, -0,66, -0,28), respectivamente. Una proporción mayor de pacientes con un valor basal de HbA1c de $\geq 7,0\%$ y tratados con linagliptina 5 mg lograron un valor objetivo de HbA1c $< 7\%$ en comparación con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo.

En subgrupos preespecificados de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más (n=66 y n=42, pacientes tratados con metformina más empagliflozina 10 mg o 25 mg, respectivamente), la reducción media en los valores de HbA1c desde el nivel basal hasta las 24 semanas de tratamiento complementario con linagliptina 5 mg fue de -0,97% (p=0,0875, para la diferencia respecto a placebo) y -1,16% (p=0,0046 para la diferencia respecto a placebo), respectivamente.

Linagliptina en combinación con metformina e insulina

Un estudio de 24 semanas controlado con placebo fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina (5mg una vez al día) agregado a insulina con o sin metformina. 83% de los pacientes fueron tratados con metformina en combinación con insulina en este estudio. Linagliptina en combinación con metformina más insulina brindó mejoras significativas en HbA1c en este subgrupo con -0,68 (IC: -0,78; -0,57) promedio ajustado desde el inicio (inicio promedio HbA1c 8,28%) comparado con placebo en combinación con metformina más insulina. No hubo un cambio significativo desde el inicio en el peso corporal de cada grupo.

Datos sobre la administración de linagliptina durante 24 meses como tratamiento concomitante con metformina en comparación con glimepirida

En un estudio que comparó la eficacia y seguridad del agregado de linagliptina 5 mg o glimepirida (una sulfonilurea) en pacientes con control glucémico inadecuado tratados con

PROYECTO DE PROSPECTO

monoterapia con metformina, la linagliptina no fue inferior a la glimepirida para reducir la HbA1c, con una diferencia media producida por el tratamiento en la HbA1c desde la visita basal hasta las 104 semanas de +0,20% para linagliptina en comparación con glimepirida.

En este estudio, la relación proinsulina/insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mostró una mejoría estadísticamente significativa con linagliptina comparado con el tratamiento con glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo con linagliptina (7,5%) fue significativamente menor que la del grupo con glimepirida (36,1%).

Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal desde la visita basal comparado con un aumento significativo del peso en los pacientes a quienes se les administró glimepirida (-1,39 kg comparado con +1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento adicional en pacientes ancianos (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2:

La eficacia y seguridad de linagliptina en pacientes ancianos (≥ 70 años) con diabetes tipo 2 fue evaluada en un estudio doble ciego de 24 semanas de duración. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. La dosis de la medicación antidiabética se mantuvo estable durante las primeras 12 semanas, luego de las cuales, se permitieron ajustes. Linagliptina brindó una mejora significativa en HbA1c de -0.64 % (95% IC -0.81, -0.48; $p < 0.0001$) comparado con placebo luego de 24 semanas, partiendo de una medición basal de HbA1c de 7.8%. Linagliptina también demostró mejoras significativas en glucosa plasmático en ayunas (GPA) de -20.7mg/dL (95% IC -30.2, -11.2; $p < 0.0001$) comparado con placebo (18 mg/dL). El peso corporal no difirió de manera significativa entre los grupos. En general, la incidencia de hipoglicemia fue comparable entre linagliptina (2 de 45 pacientes, 4.4%) y placebo (ninguno de los 22 pacientes, 0%) sobre la base de metformina sola. Las tasas de hipoglicemia también fueron comparables con tratamiento basal insulina con o sin metformina (13 de 35 pacientes, 37.1% tratados con linagliptina y 6 de 15 pacientes, 40.0% tratados con placebo). Sin embargo, con un tratamiento basal de sulfonilurea con o sin metformina, se reportó hipoglicemia en una mayor proporción de pacientes tratados con linagliptina (24 de 82 pacientes, 29.3%) comparando con placebo (7 de 42 pacientes, 16.7%). No hubo diferencia entre linagliptina y placebo en eventos hipoglucémicos severos.

En un análisis agrupado de pacientes ancianos (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2 ($n=183$) quienes estaban siendo tratados con metformina e insulina basal como tratamiento de base, el tratamiento con linagliptina combinada con metformina e insulina brindó mejoras significativas en parámetros de HbA1c con cambios de -0,81 (IC: -1,01; -0,61) promedio ajustado desde el inicio (promedio inicial de HbA1c 8,13%) comparado con placebo en combinación con metformina más insulina. No se observó una diferencia clínica significativa en la incidencia de eventos hipoglucémicos, en pacientes de ≥ 70 años (37,2% tratados con linagliptina en combinación con metformina más insulina vs 39,8% tratados con placebo combinado con metformina más insulina).

Linagliptina y combinación inicial con linagliptina y metformina en pacientes diagnosticados recientemente y sin tratamiento previo con hiperglucemia marcada:

La eficacia y la seguridad de la combinación inicial de linagliptina 5 mg una vez al día y metformina dos veces al día (ajustada mediante incrementos graduales durante las primeras 6 semanas a 1500 mg o 2000 mg/d) en comparación con linagliptina 5 mg en una toma han sido evaluadas en un estudio de 24 semanas de duración en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada recientemente sin tratamiento previo y con hiperglucemia marcada (HbA1c basal, 8,5–12,0 %). Al cabo de 24 semanas, tanto la monoterapia de linagliptina como la combinación inicial de linagliptina y metformina redujeron significativamente los niveles de

PROYECTO DE PROSPECTO

HbA1c a razón de $-2,0\%$ y $-2,8\%$, respectivamente, a partir de un valor basal de HbA1c de $9,9\%$ y $9,8\%$, respectivamente. Esta diferencia entre los tratamientos de $-0,8\%$ (IC 95%, $-1,1$ a $-0,5$) demostró la superioridad de la combinación inicial por sobre la monoterapia ($p < 0,0001$). Es de destacar que el 40% y el 61% de los pacientes de la rama de monoterapia y de la rama de la combinación alcanzaron valores de HbA1c $< 7,0\%$.

Riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo de eventos cardiovasculares evaluados en forma independiente a partir de 19 estudios clínicos que involucraron 9459 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció con un incremento en el riesgo cardiovascular. El criterio de valoración primario, la combinación de: la ocurrencia o el tiempo transcurrido hasta la primera ocurrencia de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina inestable, fue menor, sin significancia estadística, con linagliptina que con placebo y los comparadores activos [Razón de riesgo 0.78 (95% intervalo de confianza 0.55; 1.12)]. En total hubo 60 eventos primarios con linagliptina y 62 con comparadores.

Se observó que ocurrieron eventos cardiovasculares a razón similar entre linagliptina y placebo [Razón de riesgo 1.09 (95% intervalo de confianza 0.68; 1.75)]. En estudios controlados por placebo, en total hubo 43 (1.03%) eventos primarios con linagliptina y 29 (1.35%) con placebo.

FARMACOCINÉTICA

Los estudios de bioequivalencia de TRAYENTA® DUO en pacientes sanos demostraron que los comprimidos combinados de TRAYENTA® DUO (linagliptina/clorhidrato de metformina) son bioequivalentes a la administración concomitante de linagliptina y clorhidrato de metformina como comprimidos individuales.

La administración de TRAYENTA® DUO 2,5/1000 mg con los alimentos no produjo ningún cambio en la exposición global a linagliptina. Con la metformina no hubo cambios en el ABC, si bien las concentraciones séricas máximas medias de metformina disminuyeron un 18% al ser administrada con los alimentos. Con la administración de metformina luego de los alimentos se observó un retardo de 2 horas en el tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas. Es improbable que estos cambios sean clínicamente significativos.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de las sustancias activas individuales de TRAYENTA® DUO.

Linagliptina

La farmacocinética de linagliptina fue caracterizada extensamente en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Luego de la administración oral de una dosis de 5 mg a pacientes voluntarios sanos, la linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} mediana) alcanzándose 1,5 horas luego de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de manera bifásica, con una vida media terminal prolongada (vida media terminal de linagliptina mayor de 100 horas), lo cual se relaciona principalmente con la unión estrecha y saturable de la linagliptina a la DPP-4 sin contribuir con la acumulación del fármaco. La vida media efectiva para la acumulación de linagliptina, según lo determinado a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Después de una dosis una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de 5 mg de linagliptina se alcanzan alrededor de la tercera dosis. El ABC plasmática de linagliptina se incrementó aproximadamente un 33% luego de dosis de 5 mg en estado de equilibrio en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intraindividuales e interindividuales para el ABC de linagliptina

fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente). El ABC plasmática de linagliptina se incrementó de forma menor que la proporcional a la dosis. La farmacocinética de linagliptina fue generalmente similar en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30%. Como la administración concomitante de linagliptina con alimentos de alto contenido graso no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética, linagliptina puede ser administrada con o sin alimentos. Los estudios *in vitro* indicaron que la linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del CYP3A4. El ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, condujo a un incremento en la exposición (ABC) de dos veces y la administración concomitante múltiple de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glucoproteína P y del CYP3A, produjo una reducción del ABC en estado de equilibrio de la linagliptina de alrededor del 40%, supuestamente debido al aumento/disminución de la biodisponibilidad de la linagliptina causada por la inhibición/inducción de la glucoproteína P.

Distribución:

Como consecuencia de la unión tisular, el volumen de distribución aparente medio en estado de equilibrio luego de una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina a individuos sanos es de aproximadamente 1110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye extensamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a las proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración y disminuye desde aproximadamente el 99% a 1 nmol/l hasta un 75-89% a ≥ 30 nmol/l, lo cual refleja una saturación de la unión a la DPP-4 al incrementarse la concentración de linagliptina. En concentraciones elevadas, donde la DPP-4 se satura completamente, el 70-80% de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes a la DPP-4, por lo tanto un 30-20% circulaba en plasma en forma libre.

Metabolismo:

Luego de una dosis oral de 10 mg de [¹⁴C]linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excretó en la orina. El metabolismo juega un papel subordinado en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3% de linagliptina en estado de equilibrio y se determinó que el mismo era farmacológicamente inactivo y que por lo tanto no contribuye a la actividad inhibitoria de linagliptina sobre la DPP-4 plasmática.

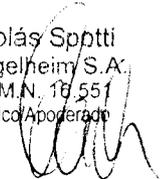
Excreción:

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un estudio abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con un control de individuos sanos. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada de acuerdo a la depuración de creatinina en leve (50 a <80 ml/min), moderada (30 a <50 ml/min) o severa (<30 ml/min), así también como a pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ERET) en hemodiálisis. Además, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro renal severo (<30 ml/min) se compararon con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal. La depuración de creatinina se cuantificó mediante mediciones de la

PROYECTO DE PROSPECTO

depuración de creatinina en orina de 24 horas o se calculó a partir de la creatinina sérica en base a la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{ClCr} = [140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0,85 \text{ en mujeres} \} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}].$$

Bajo condiciones de estado de equilibrio, la exposición a linagliptina en pacientes con deterioro renal leve fue comparable a la de individuos sanos. En el deterioro renal moderado se observó un incremento moderado de la exposición de alrededor de 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con IR severa se incrementó en alrededor de 1,4 veces comparado con los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal. Las predicciones en estado de equilibrio para el ABC de linagliptina en pacientes con ERET indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Además, no se espera que la linagliptina sea eliminada por hemodiálisis o diálisis peritoneal hasta un grado terapéuticamente significativo. Por lo tanto, en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis de linagliptina.

Por otro lado, la insuficiencia renal leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2, según lo evaluado mediante análisis de farmacocinética poblacional.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh), el ABC media y la C_{max} de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos apareados luego de la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa no es necesario ajustar la dosis de linagliptina.

Índice de masa corporal (IMC)

No es necesario ajustar la dosis basado en el IMC. En base a un análisis farmacocinético poblacional de datos de Fase I y Fase II, el índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis basado en el sexo. En base a un análisis farmacocinético poblacional de datos de Fase I y Fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina.

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en base a la edad, ya que en base a un análisis farmacocinético poblacional de datos de Fase I y Fase II, la edad no tuvo ningún impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina. Los ancianos (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de linagliptina similares en comparación con los individuos más jóvenes.

Pacientes pediátricos

Aún no se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de linagliptina en pacientes pediátricos.

Raza

No es necesario ajustar la dosis basado en la raza. En base a un análisis conjunto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispánico, norteamericano de origen africano y asiático, la raza no tuvo ningún efecto obvio sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en estudios específicos de fase I en

voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos, se determinó que las características farmacocinéticas de linagliptina fueron similares.

Metformina

Absorción:

Luego de una dosis oral de metformina, la T_{max} se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de clorhidrato de metformina de 500 mg u 850 mg es de aproximadamente el 50-60% en individuos sanos. Después de una dosis oral, la fracción que no se absorbió recuperada en las heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción del clorhidrato de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción del clorhidrato de metformina no es lineal.

A las dosis y esquemas de dosificación recomendados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y son generalmente menores a 1 microgramo/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos del clorhidrato de metformina (C_{max}) no superaron los 5 microgramos/ml, aún en dosis máximas.

Los alimentos disminuyen el grado de absorción del clorhidrato de metformina y lo retardan ligeramente. Luego de la administración de una dosis de 850 mg se observó una concentración plasmática máxima un 40% menor, una disminución del ABC (área bajo la curva) del 25% y una prolongación de 35 minutos del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. La relevancia clínica de estas disminuciones no se conoce.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina se fragmenta dentro de los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan más probablemente un compartimiento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (V_d) varió entre 63-276 litros.

Metabolismo:

El clorhidrato de metformina se excreta sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en los seres humanos.

Eliminación:

La depuración renal del clorhidrato de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que el clorhidrato de metformina es eliminado por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media terminal aparente de eliminación es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando se altera la función renal, la depuración renal disminuye proporcionalmente con la de la creatinina y por lo tanto se prolonga la vida media de eliminación, produciendo mayores niveles plasmáticos de clorhidrato de metformina.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Estudio con dosis únicas: Luego de dosis únicas de metformina 500 mg, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

PROYECTO DE PROSPECTO

Estudio con dosis múltiples: Los datos se limitan a un estudio. Luego de dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (ABC_{0-t}) disminuyeron aproximadamente un 33% y 40%, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Como la dosis se titula en forma individual en base al control glucémico, la relevancia clínica de esto es limitada.

Insuficiencia renal

Son escasos los datos disponibles sobre sujetos con insuficiencia renal moderada y no es posible estimar con certeza la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo, en comparación con los sujetos con función renal normal. Por consiguiente, la adaptación de la dosis debe hacerse teniendo en consideración la eficacia clínica/tolerabilidad (véase la sección "Posología y administración").

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 2,5 / 500 mg, 2,5/ 850 mg o 2,5 / 1000 mg dos veces al día.

La dosis debe individualizarse de acuerdo al régimen actual, efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada de TRAYENTA® DUO es de 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

TRAYENTA® DUO debe administrarse junto con las comidas para disminuir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con la metformina.

En Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de linagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina, dos veces al día.

En pacientes inadecuadamente controlados que reciben monoterapia con la máxima dosis tolerada de metformina

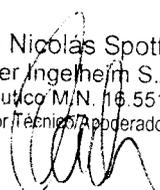
En pacientes que no están adecuadamente controlados con metformina sola, la dosis inicial habitual de TRAYENTA® DUO debe proporcionar una dosis de linagliptina de 2,5 mg dos veces al día (dosis diaria total de 5 mg) más la dosis de metformina que ya están tomando.

En pacientes que reemplazan la coadministración de linagliptina y metformina

En los pacientes que reemplazan la administración concomitante de linagliptina y metformina por la combinación en dosis fijas, TRAYENTA® DUO debe iniciarse con las dosis de linagliptina y metformina que ya están tomando.

En pacientes inadecuadamente controlados que reciben terapia combinada dual con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea

La dosis de TRAYENTA® DUO debe proporcionar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2.5mg c/u (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que ya está tomando. Cuando TRAYENTA® DUO se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

En pacientes inadecuadamente controlados que reciben terapia combinada dual con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de TRAYENTA®DUO debe proporcionar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2.5mg c/u (dosis total diaria: 5mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que ya se administra. Si se administra TRAYENTA®DUO junto con insulina, puede ser necesario administrar una dosis inferior de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Para las dosis diferentes de metformina, TRAYENTA® DUO está disponible en concentraciones de 2,5 mg de linagliptina más 500 mg de clorhidrato de metformina, 850 mg de clorhidrato de metformina o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Insuficiencia renal

TRAYENTA® DUO puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada, estadio 3a (depuración de creatinina [CrCl] 45–59 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 45–59 mL/min/1,73 m²) solo en ausencia de otras afecciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de la dosis:

La dosis máxima recomendada de metformina en dichos pacientes es de 500 mg administrada dos veces al día.

Debe efectuarse un control exhaustivo de la función renal (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Si la CrCl o la TFGe se reducen a <45 mL/min o <45 mL/min/1,73 m², respectivamente, se deberá discontinuar TRAYENTA® DUO inmediatamente.

Insuficiencia hepática

TRAYENTA® DUO está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática, debido al componente metformina. (Véase la sección “Contraindicaciones”).

Ancianos

Como la metformina se excreta por vía renal y los pacientes ancianos tienen una tendencia a tener una función renal disminuida, los pacientes ancianos que toman TRAYENTA® DUO deben controlar frecuentemente su función renal (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

Niños y adolescentes

El uso de TRAYENTA® DUO no se recomienda en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Dosis olvidadas

En caso de olvidar una dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, no debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo. En ese caso debe omitirse la dosis olvidada.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético

PROYECTO DE PROSPECTO

- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y severa o disfunción renal CrCl <45 mL/min o TFGe <45 mL/min/1,73 m²).
- Enfermedades agudas que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, insuficiencia cardiocirculatoria o administración intravascular de sustancias de contraste iodadas (véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
- Enfermedades que puedan causar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), tales como: insuficiencia cardiaca descompensada e insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiocirculatoria
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda
- Alcoholismo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:Generales

TRAYENTA® DUO no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1

Pancreatitis

Ha habido reportes post-venta de pancreatitis aguda en pacientes tomando linagliptina. Si se sospecha pancreatitis, TRAYENTA® DUO debe ser discontinuado.

Hipoglucemia

La **linagliptina sola** demostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina como parte de la terapia combinada con agentes que no se consideran que produzcan hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia reportadas con linagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las **sulfonilureas** producen hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda tener precaución al usar TRAYENTA® DUO en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse disminuir la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la **insulina** es causante de hipoglucemia. Por lo tanto, se advierte que se deben tomar precauciones cuando se administra TRAYENTA®DUO junto con insulina. Se puede considerar disminuir la dosis de insulina.

La **metformina sola** no produce hipoglucemia bajo circunstancias habituales de uso, si bien podría ocurrir si el aporte calórico es insuficiente, cuando un ejercicio extenuante no se compensa con suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (tales como sulfonilureas o insulina) o con etanol.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy infrecuente pero grave (elevada tasa de alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) que puede ocurrir como consecuencia de la acumulación del ~~clorhidrato~~ de metformina. Los casos de acidosis láctica reportados en pacientes que reciben metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con deterioro de la función o empeoramiento agudo de la función renal. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea severa o vómitos), al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En

PROYECTO DE PROSPECTO

caso de presentarse las afecciones agudas enumeradas, se deberá discontinuar temporalmente la administración de metformina.

Deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo asociados para evitar la acidosis láctica tales como la diabetes controlada inadecuadamente, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier patología asociada a hipoxia (tales como la insuficiencia cardíaca descompensada, el infarto agudo de miocardio) (véase también la sección "Contraindicaciones").

El riesgo de acidosis láctica debe tenerse en cuenta en caso de signos inespecíficos como los calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. Se deberá indicar a los pacientes que notifiquen estos signos inmediatamente a sus médicos, en especial si previamente presentaban buena tolerancia a la metformina. Se deberá discontinuar la administración de metformina, al menos temporalmente, hasta que la situación se aclare. Posteriormente, se deberá analizar la reanudación de metformina teniendo en consideración el índice riesgo/beneficio en cada caso en particular así como la función renal.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son la disminución del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a los 5 mmol/l y el aumento de la brecha aniónica (anión gap) y del cociente lactato/piruvato. En caso de el paciente debe ser hospitalizado de inmediato. (véase la sección "Sobredosis").

Los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

Función renal:

Como el clorhidrato de metformina se excreta a través del riñón, los niveles séricos de creatinina deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y en forma regular de allí en adelante:

- al menos anualmente en pacientes con función renal normal
- al menos de dos a cuatro veces por año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior de la normalidad y en ancianos

Si la CrCl es <45 mL/min (TFGe <45 mL/min/1,73 m²), TRAYENTA® DUO está contraindicado (véase la sección "Contraindicaciones").

La disminución de la función renal en ancianos es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en las situaciones donde pueda alterarse la función renal, por ejemplo en caso de deshidratación o al comenzar una terapia antihipertensiva o un tratamiento diurético y al iniciar un tratamiento con un fármaco antiinflamatorio no esteroide. (AINE).

En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar TRAYENTA® DUO si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, TRAYENTA® DUO está contraindicado debido a la presencia del componente metformina (véase la sección "Contraindicaciones").

Administración de sustancias de contraste iodadas

La administración intravascular de sustancias de contraste iodadas para estudios radiológicos puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con TFGe >60 mL/min/1,73 m², la administración de metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el examen y no debe reinstaurarse hasta por lo menos 48 horas después y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberse determinado que es normal (véase la sección *Interacciones*).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR entre 45 y 60 mL/min/1,73 m²), se deberá discontinuar la administración de metformina 48 horas antes de la administración de medios de contraste iodados y no podrá reanudarse sino luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que no se ha deteriorado.

Cirugía

El clorhidrato de metformina debe discontinuarse 48 horas antes de las cirugías electivas que utilicen anestesia general intrarraquídea o peridural. El tratamiento puede reiniciarse no antes de las 48 horas luego de la cirugía o de volver a iniciar la alimentación oral y sólo si se ha establecido que la función renal es normal.

INTERACCIONES:

Generales

La administración concomitante de dosis múltiples de linagliptina (10 mg una vez al día) y metformina (850 mg tres veces al día) en voluntarios sanos no modificó significativamente la farmacocinética de linagliptina o de metformina.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción medicamentosa con TRAYENTA® DUO; sin embargo, dichos estudios se han realizado en forma individual con las sustancias activas de TRAYENTA® DUO: linagliptina y metformina.

Linagliptina

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas:

Linagliptina es un agente competitivo débil y un inhibidor débil a moderado, basado en su mecanismo, de la isoenzima CYP llamada CYP3A4, pero no inhibe a las otras isoenzimas CYP. No es inductora de las isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P e inhibe con baja potencia el transporte de la digoxina mediado por la glucoproteína P. Basado en estos resultados y en los estudios de interacción medicamentosa *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina produzca interacciones con otros sustratos de la glucoproteína P.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas:

La información clínica descrita a continuación sugiere que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de productos medicinales es bajo. No se observaron interacciones clínicamente significativas que requiriesen ajuste de dosis.

Linagliptina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales que proporcionaron evidencias *in vivo* de una baja propensión de causar interacciones medicamentosas con los sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glucoproteína P y transportadores catiónicos orgánicos (TCO).

Metformina: La administración concomitante de dosis múltiples de metformina 850 mg tres veces al día y dosis supraterapéuticas de linagliptina de 10 mg una vez al día no modificó en forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina o metformina en voluntarios sanos. Por lo tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por TCO.

Sulfonilureas: La farmacocinética en estado de equilibrio de 5 mg de linagliptina no se modificó por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) y de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina. Sin embargo, hubo una reducción del 14% tanto en el área bajo la curva (ABC) como en la C_{max} de glibenclamida que no fue clínicamente relevante. Como la glibenclamida es metabolizada principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se esperarían interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (por ej. glipizida, tolbutamida o glimepirida) que, al igual que glibenclamida, son eliminadas principalmente a través del CYP2C9.

Tiazolidinedionas: La administración concomitante de dosis diarias múltiples de 10 mg de linagliptina (supraterapéuticas) y dosis diarias múltiples de 45 mg de pioglitazona, un sustrato del CYP2C8 y CYP3A4, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de linagliptina ni de pioglitazona o los metabolitos activos de pioglitazona, lo que indica que linagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por el CYP2C8 *in vivo* y respalda la conclusión de que la inhibición del CYP3A4 producida por linagliptina *in vivo* es insignificante.

Ritonavir. Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto del ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, sobre la farmacocinética de linagliptina. La administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y dosis orales múltiples de 200 mg de ritonavir incrementó el ABC y la C_{max} de linagliptina aproximadamente dos veces y tres veces, respectivamente. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado de equilibrio con y sin ritonavir indicaron que el aumento de la exposición no se asociará a una mayor acumulación. Estas modificaciones en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se esperarían interacciones medicamentosas relevantes con otros inhibidores de la glucoproteína P o del CYP3A4 y no se requieren ajustes de la dosis.

Rifampicina: Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de la rifampicina, un inductor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, sobre la farmacocinética de 5 mg de linagliptina. La administración concomitante y múltiple de linagliptina y rifampicina produjeron una disminución del ABC en estado de equilibrio y de la C_{max} de linagliptina del 39,6% y del 43,8% y una inhibición reducida del nadir de la DPP-4 cercana al 30%. Por lo tanto, se espera que la combinación de linagliptina con inductores potentes de la glucoproteína P sea clínicamente eficaz, si bien podría no alcanzarse una eficacia completa.

Digoxina: La administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por lo tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por la glucoproteína P *in vivo*.



Warfarina: Las dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina no modificaron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, lo que demuestra que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

Simvastatina: Las dosis diarias múltiples de 10 mg de linagliptina (supraterapéutica) tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de la simvastatina, un sustrato sensible del CYP3A4, en voluntarios sanos. Luego de la administración de 10 mg de linagliptina concomitantemente con 40 mg de simvastatina diariamente durante 6 días, el ABC de la simvastatina plasmática se incrementó en un 34% y la C_{max} plasmática en un 10%. Por lo tanto, se considera que la linagliptina es un inhibidor débil del metabolismo mediado por el CYP3A4 y el ajuste de dosis de las sustancias metabolizadas por el CYP3A4 administradas concomitantemente se considera innecesario.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante con 5 mg de linagliptina no modificó la farmacocinética en estado de equilibrio de levonorgestrel o etinilestradiol.

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente 30%. Como la administración concomitante de linagliptina y alimentos de alto contenido graso no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, linagliptina puede ser administrada con o sin los alimentos.

Metformina

Combinaciones que no se recomiendan

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica durante la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en los casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la sustancia activa metformina contenida en TRAYENTA® DUO (véase la sección Advertencias y precauciones especiales). Debe evitarse el consumo de alcohol o productos medicinales que contengan alcohol.

Los agentes catiónicos que se eliminan mediante secreción tubular renal (por ej. cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir con los sistemas comunes de transporte tubular. Un estudio llevado a cabo en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada en dosis de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición sistémica a la metformina (ABC) en un 50% y la C_{max} en un 81%. Por lo tanto debe considerarse el control estrecho del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y las modificaciones en el tratamiento de la diabetes cuando se administran concomitantemente agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

La administración intravascular de sustancias de contraste iodadas durante estudios radiológicos puede conducir a la insuficiencia renal lo que podría dar lugar a la ~~y producir una~~ acumulación de metformina y al riesgo de desarrollo de acidosis láctica.

En pacientes con $TFGe > 60$ mL/min/1,73 m², la administración de metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el estudio y podrá reanudarse después de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas y únicamente cuando la función renal se haya evaluado y no se haya deteriorado (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales"). En los pacientes con insuficiencia renal moderada ($TFGe$ entre 45 y 60 mL/min/1,73 m²), se deberá discontinuar la administración de metformina 48 horas antes de la administración de medios de contraste yodados y no podrá reanudarse sino luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas y únicamente cuando la función renal se haya evaluado y no se haya deteriorado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

TRAYENTA® DUO no debe usarse durante el embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que tomen TRAYENTA® DUO o sus componentes individuales.

Un estudio reproductivo experimental realizado en ratas preñadas con los productos combinados de TRAYENTA® DUO no indicó efectos teratogénicos atribuidos a la **administración concomitante de linagliptina y metformina.**

Existen datos limitados a partir del uso de **linagliptina** en mujeres embarazadas.

Existen datos limitados a partir del uso de **metformina** en mujeres embarazadas. La metformina no fue teratogénica en ratas con dosis de 200 mg/kg/día asociadas a una exposición sistémica de 4 veces la DMRH (200 mg de metformina). Con dosis mayores se observó teratogenicidad de la metformina en animales de prueba sin diabetes (500 y 1000 mg/kg/día, asociados con 11 y 23 veces la DMRH).

Cuando una paciente planea embarazarse o durante el embarazo, la diabetes no debe tratarse con TRAYENTA® DUO sino que debe utilizarse insulina para mantener los niveles sanguíneos de glucosa lo más cercanos a lo normal que sea posible con el fin de disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a niveles anormales de glucosa sanguínea.

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios con la combinación de metformina y linagliptina en animales que estén amamantando. Los estudios con las sustancias activas individuales han demostrado excreción tanto de metformina como de linagliptina en la leche de ratas que están amamantando. La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana.

TRAYENTA® DUO no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos de TRAYENTA® DUO sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos de la linagliptina sobre la fertilidad en animales hasta con la máxima dosis evaluada de 240 mg/kg/día (> 900 veces la DMRH).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día (o el bioequivalente de 5 mg una vez al día) en combinación con metformina fue evaluada en más de 6800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

PROYECTO DE PROSPECTO

En estudios controlados con placebo, más de 1800 pacientes fueron tratados con la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o bien el bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día combinada con metformina) durante $\geq 12/24$ semanas.

En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia global de eventos adversos (EA) en pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3 % y 49,0%). La discontinuación del tratamiento como consecuencia de EA fue comparable entre los pacientes que recibieron placebo y los pacientes tratados con linagliptina y metformina (3,8 % y 2,9%).

Debido al impacto del tratamiento de fondo sobre los eventos adversos (por ej. sobre las hipoglucemias), los eventos adversos se analizaron y expusieron basados en los regímenes terapéuticos respectivos, concomitantes con metformina y concomitantes con metformina más una sulfonilurea.

Los estudios controlados con placebo incluyeron 47 estudios en los cuales linagliptina se administró ya sea:

- concomitantemente con metformina
- 1 estudio concomitantemente con metformina + una sulfonilurea

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron linagliptina + metformina como combinación en dosis fijas (análisis conjunto de estudios controlados con placebo)

	Reacciones adversas por régimen terapéutico
	linagliptina + metformina
Clase de sistema orgánico (CSO)	Término preferido en el MedDRA (versión 18.0)
Infecciones e infestaciones	rinofaringitis*
Trastornos del sistema inmune	hipersensibilidad*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos*
Trastornos gastrointestinales ¹	disminución del apetito** diarrea** náuseas** pancreatitis* vómitos**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	prurito**
Investigaciones	Aumento de la lipasa ²

¹ Los trastornos gastrointestinales tales como dolor abdominal (véase la tabla 2) y náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito (véase la tabla 1) ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para evitarlos, se recomienda que el clorhidrato de metformina sea tomado en 2 dosis diarias durante o después de las comidas.

² Sobre la base de las elevaciones de lipasa >3 veces el límite superior normal observado en los ensayos clínicos

PROYECTO DE PROSPECTO

* Efectos indeseables reportados también en pacientes tratados con monoterapia con linagliptina. Efectos indeseables reportados también en pacientes que recibían monoterapia con metformina

En los estudios controlados con placebo, la reacción adversa relacionada informada con mayor frecuencia para linagliptina + metformina fue la diarrea (1,6 %), con una tasa comparablemente baja comparable para metformina + placebo (2,4 %).

Cuando linagliptina y metformina se administraron en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el evento adverso más frecuentemente reportado e identificado como una reacción adversa adicional bajo estas condiciones. Ninguna de las hipoglucemias se clasificó como severa.

Cuando linagliptina y metformina se administraron en combinación con insulina, se informó hipoglucemia como el evento adverso más común, pero ocurrió en proporción comparable cuando se administró placebo y metformina combinados con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29.5% vs 30.9% en el grupo placebo más metformina más insulina) con una baja proporción de episodios severos (1.5% vs 0.9%)

Información adicional sobre los componentes individuales

Los efectos indeseables reportados previamente con uno de los componentes individuales tienen el potencial de producir efectos indeseables con TRAYENTA® DUO aun cuando no se hayan observado en los ensayos clínicos con este producto.

Todos los efectos indeseables reportados en pacientes que recibieron monoterapia con linagliptina se observaron con TRAYENTA® DUO y ya se incluyeron en las reacciones adversas enumeradas en la tabla 1 precedente. Las reacciones adversas establecidas de la metformina que no se observaron hasta el momento se exponen en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron monoterapia con metformina

	Reacciones adversas
CSO	Término preferido en el MedDRA (versión 18.0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición²	acidosis láctica
	prueba de absorción de la vitamina B12 anormal ²
Trastornos del sistema nervioso	alteración del gusto
Trastornos gastrointestinales¹	dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	pruebas de función hepática anormales
	Hepatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema
	Urticaria

PROYECTO DE PROSPECTO

¹ Los trastornos gastrointestinales tales como dolor abdominal (véase la tabla 2) y náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito (véase la tabla 1) ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para evitarlos, se recomienda que el clorhidrato de metformina sea tomado en 2 dosis diarias durante o después de las comidas.

² El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual en muy raros casos puede producir una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B12 (por ej., anemia megaloblástica).

* Referirse al resumen de las características del producto de la metformina para información adicional

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron linagliptina 5mg por día con tratamiento de adición con insulina*

COS	Linagliptina + Insulina
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis
Trastornos del sistema inmune	hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos
Trastornos gastrointestinales	pancreatitis
	Constipación

*Referirse al Resumen de Características del producto de Insulina para información adicional

Efectos secundarios identificados en experiencias post-venta

Luego de experiencias post-venta con linagliptina, se han reportado los siguientes efectos secundarios:

CSO	Reacción secundaria
Alteraciones del sistema inmunológico.	angioedema
	urticaria
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea
Trastornos gastrointestinales	Ulceración en cavidad bucal

SOBREDOSIS

Síntomas

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

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien ha ocurrido acidosis láctica en tales circunstancias. Una sobredosis elevada con clorhidrato de metformina o los riesgos concomitantes pueden conducir a acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por ej., extraer el material que no se absorbió del tracto gastrointestinal, emplear el monitoreo clínico e instituir las medidas clínicas que sean necesarias. El método más efectivo para extraer el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis.

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

Presentaciones

Envases con 10, 14, 28, 30, 60, 84, 90, (uso hospitalario), 100 (uso hospitalario) y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania. Industria Alemana.

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

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

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

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.988.

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Bioquímico y Farmacéutico

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS