



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2115

BUENOS AIRES, 15 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003185-13-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA DÚO / LINAGLIPTINA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: S 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.

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

D



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2115

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 121 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA DÚO / 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 Nº 56.988 y Disposición Nº 0274/13, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 56 a 111.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0274/13 los prospectos autorizados por las fojas 56 a 74, de

08



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2115

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003185-13-7

DISPOSICIÓN N° 2115

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.1.1.5**..... 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 DÚO / 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.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|--------------------------------|--|
| Prospectos. | Disposición N° 0274/13.- | Prospectos de fs. 56 a 111, corresponde desglosar de fs. 56 a 74.- |

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.988 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 15 ABR 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003185-13-7

DISPOSICIÓN Nº **2115**

js

Dr. OTTO A. OBSINGER
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.7.

2115



Boehringer
Ingelheim

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto

-----**Información al 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

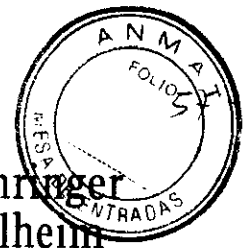
TRAYENTA® DUO está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando el tratamiento con linagliptina más metformina es apropiado, en pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola o en aquellos que ya están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

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



ORIGINAL

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 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 antihiperglucémicos 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 53,6% de los pacientes (comparado con el 30,7% de los tratados con monoterapia

ORIGINAL

2115



Boehringer
Ingelheim



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 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 mejorías 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 mejorías 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

Datos sobre la administración de linagliptina durante 12 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 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 (5,3%) fue significativamente menor que la del grupo con glimepirida (36,1%).

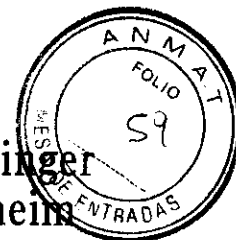
Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal desde la visita basal comparado con un aumento significativo del peso en los pacientes a quienes se les administró glimepirida (1,39 kg comparado con 1,29 kg).

ORIGINAL

2115



Boehringer
Ingelheim



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

La eficacia y seguridad de linagliptina en pacientes ancianos (\geq 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 plasmática en ayunas (GPA) de -20.7mg/dL (95% IC $-30.2, -11.2$; $p < 0.0001$) comparado con placebo (-1.1mmol/L). 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 hipoglicémicos severos.

Riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo de eventos cardiovasculares evaluados en forma independiente a partir de 17 estudios clínicos de fase III que involucraron 9462 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.

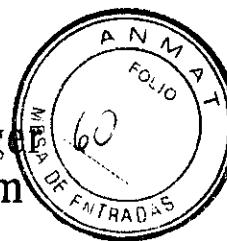
La administración de TRAYENTA® DUO $2,5/1000\text{mg}$ con los alimentos no produjo ningún cambio en la exposición global a linagliptina. Con la metformina no hubo cambios en el ABC, si bien las concentraciones séricas máximas medias de metformina disminuyeron un 18% al ser administrada con los alimentos. Con la administración de metformina luego de los alimentos se

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

2115



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 1nmol/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

ORIGINAL

2115



Boehringer
Ingelheim



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 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:

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

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.

ORIGINAL



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.

ORIGINAL



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

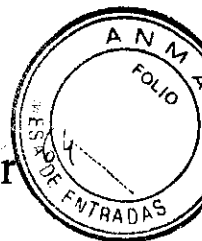
Estudio con dosis únicas: Luego de dosis únicas de metformina 500 mg, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

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.

ORIGINAL



2115
Boehringer
Ingelheim



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 posología debe individualizarse de acuerdo al régimen actual, efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis 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 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 en 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 una dosis de linagliptina de 2,5 mg dos veces al día (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*).

Para las dosis diferentes de metformina, TRAYENTA® DUO está disponible en potencias 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 está contraindicado en pacientes con disfunción renal moderada o severa (depuración de creatinina < 60 ml/min) debido al componente metformina (véase la sección *Contraindicaciones*).

Insuficiencia hepática

TRAYENTA® DUO está contraindicado en 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

ORIGINAL



controlarse 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 saltarse 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
- Insuficiencia o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- 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 agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, tales como: insuficiencia cardíaca o 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 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

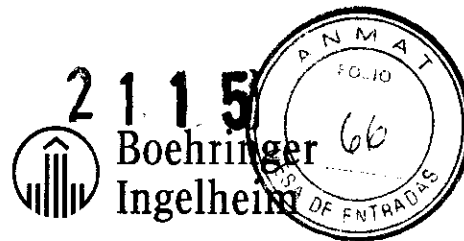
Pancreatitis

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.

ORIGINAL



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.

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 (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 clorhidrato de metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe disminuirse mediante la evaluación adicional de otros factores de riesgo asociados 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.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe tenerse en cuenta en caso de signos inespecíficos como los calambres musculares asociados a trastornos digestivos, tales como dolor abdominal y astenia severa.

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. Si se sospecha acidosis metabólica, el clorhidrato de metformina debe discontinuarse y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

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

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 al comenzar una terapia antihipertensiva o un tratamiento diurético y al iniciar un tratamiento con un fármaco antiinflamatorio no esteroide.

Administración de sustancias de contraste iodadas

Como la administración intravascular de sustancias de contraste iodadas para estudios radiológicos puede conducir a insuficiencia renal, el clorhidrato de metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el examen y no debe reinstaurarse hasta 48 horas después y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberse determinado que es normal (véase la sección *Interacciones*).

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

2115



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.

El uso de TRAYENTA® DUO en combinación con insulina no ha sido estudiado adecuadamente.

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 y 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.

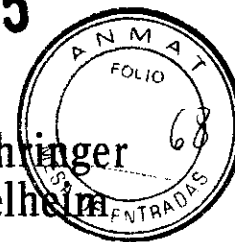
Linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P e inhibe con baja potencia el transporte de la digoxina mediado por la glucoproteína P. Basado en estos resultados y en los estudios de interacción medicamentosa *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina produzca interacciones con otros sustratos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

ORIGINALBoehringer
Ingelheim

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*.

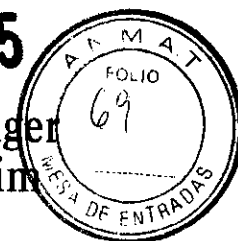
Warfarina: Las dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina no modificaron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, lo que demuestra que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

2115



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 insuficiencia renal y producir una acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, TRAYENTA® DUO debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el estudio y no debe reinstaurarse hasta 48 horas después y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberse determinado que es normal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

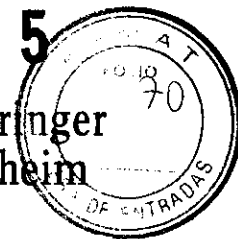
TRAYENTA® DUO no debe usarse durante el embarazo.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

2115



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. Si bien no se dispone de datos similares en seres humanos, no puede descartarse el riesgo para los recién nacidos o lactantes. 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 3000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

ORIGINAL

2115



Boehringer
Ingelheim



En estudios controlados con placebo, más de 1300 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 (50,6 % y 47,8%). La discontinuación del tratamiento como consecuencia de EA fue comparable entre los pacientes que recibieron placebo y los pacientes tratados con linagliptina y metformina (2,6 % y 2,3%).

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.

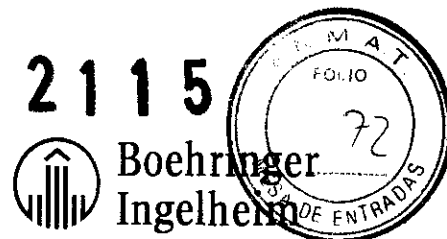
Los estudios controlados con placebo incluyeron 4 estudios en los cuales linagliptina se administró ya sea:

- concomitantemente con metformina
- 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 13.1) |
| 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** |

ORIGINAL



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.

* Efectos indeseables reportados también en pacientes tratados con la combinación libre de linagliptina y metformina

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

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.

Información adicional sobre los componentes individuales

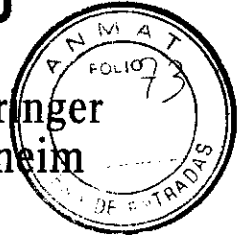
Los efectos indeseables reportados previamente con uno de los componentes individuales tienen el potencial de producir efectos indeseables con TRAYENTA® DUO aún cuando no se hayan observado en los ensayos clínicos con este producto.

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 13.1) |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición ² | acidosis láctica |
| | prueba de absorción de la vitamina B12 anormal ² |
| Trastornos del sistema nervioso | alteración del gusto |
| Trastornos gastrointestinales ¹ | dolor abdominal |
| Trastornos hepatobiliares | pruebas de función hepática anormales |
| | hepatitis |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | eritema |
| | urticaria |

6)

ORIGINALBoehringer
Ingelheim

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).

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 |

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."

ORIGINAL



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

Frasco: Una vez abierto, el producto debe ser utilizado dentro de los 90 días.

Presentaciones

Blisters: Envases con 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 (uso hospitalario) y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos

Frasco: Envases con 14, 60 y 180 (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. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56988.

Directora Técnica: Marisa A. Carcione, farmacéutica.

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

