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

Disposición

Número: DI-2019-10345-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-04410381-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-04410381-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOHERINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA DUO / LINAGLIPTINA – METFORMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUCUBIERTOS / LINAGLIPTINA 2,5 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, LINAGLIPTINA 2,5 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg y LINAGLIPTINA 2,5 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado Nº 56988.

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 Nº 4/13.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BOHERINGER INGELHEIM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA DUO / LINAGLIPTINA – METFORMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUCUBIERTOS / LINAGLIPTINA 2,5 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg, LINAGLIPTINA 2,5 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg y LINAGLIPTINA 2,5 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-103626811-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-103626571-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56988, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-04410381-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.18 16:48:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.18 16:48:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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.
- si tiene una infección grave, está deshidratado, o se realizará un estudio con la administración de sustancias de contraste iodado.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico Nacional

- 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) o acidosis láctica (ver advertencias y precauciones).
- 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 empeoramiento de la función de sus riñones, como puede ocurrir en el caso de deshidratación (por diarrea severa o vómitos), al comenzar un tratamiento para su hipertensión arterial, un tratamiento diurético, o una terapia con un antiinflamatorio (AINE). Otros factores de riesgo son el mal funcionamiento del hígado y el mal control de la diabetes. Los pacientes y las personas que los cuidan deben estar informados acerca de este riesgo y los síntomas de acidosis láctica, los cuales deberán ser comunicados a sus médicos en forma inmediata, en especial si previamente presentaban buena tolerancia a la metformina. Se deberá suspender la administración de metformina, al menos temporalmente, hasta que la situación se aclare.
- Antes de iniciar el tratamiento con TRAYENTA® DUO y periódicamente durante el mismo,su médico comprobará el funcionamiento de sus riñones debido a que no se debe administrar si la función de sus riñones está alterada. De presentarse situaciones que alteren la función de sus riñones este medicamento deberá ser interrumpido en forma temporal. Su médico le realizará un control al menos una vez al año y con mayor frecuencia si tiene edad avanzada o alterada su función renal.- si se va a someter a una operación con anestesia general, espinal o epidural. Puede que tenga que dejar de tomar TRAYENTA® DUO antes y hasta 48 hs 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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. Nº 14.335
Director Técnico/Apoderado

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
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.
- medicamentos que pueden afectar la función de sus riñones como los antiinflamatorios utilizados para el tratamiento del dolor, medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial.
- otros medicamentos de uso menos frecuente: verapamilo (utilizado para las arritmias), dolutegravir (antiviral), ranolazina (problemas de corazón), trimetoprima (antibiótico), vandetanib (para el tratamiento del cáncer de tiroides), isavuconazol (para el tratamiento de infecciones por hongos), crizotinib (para el tratamiento del cáncer de pulmón), olaparib (para el tratamiento del cáncer de ovario).

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 antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar TRAYENTA® DUO si está embarazada. Se desconoce si este medicamento es perjudicial para el feto.
La metformina pasa a la leche materna en cantidades pequeñas. No se sabe si la linagliptina pasa a la leche materna.
Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está tomando este medicamento.

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

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

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 comprimido 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 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 sí:
- 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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

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.
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 antinflamatorios 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, ulceración en la cavidad de la boca, penfigoide ampolloso (una enfermedad que produce ampollas en la piel que pueden romperse y formar úlceras, enrojecimiento, picazón entre otros síntomas. Si se sospecha de esta enfermedad el tratamiento con TRAYENTA DUO debe interrumpirse. Además de los efectos adversos de linagliptina que ya están listados para TRAYENTA® DUO.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico/Apoderado

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:

Argentina:
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutierrez 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:
Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
Frasco: Una vez abierto, el producto debe ser utilizado dentro de los 90 días.

Presentaciones
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.

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduay 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:
V.12
Este medicamento es libre de gluten
NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103626571-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-04410381 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:44:37 -03:00

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:44:39 -03:00

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 está indicado en combinación con un inhibidor del SGLT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del SGLT2.

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

Modo de acción
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

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. 12.14.226
Director Técnico/Apoderado

similar al glucagón tipo 1 y polipéptido insulinotrópico 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 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 postprandial. 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.

<u>Eficacia clínica y seguridad</u>

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, según se resume en la Tabla 1 (HbA1c basal media de 8,65%).

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutica
Director Técnico/Apoderado

Tabla 1 Parámetros de glucemia en la visita final (estudio de 24 semanas) para linagliptina y metformina, solas y en combinación, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un control inadecuado con dieta y ejercicio

	Placebo	**Linagliptina 5 mg una vez al día***	**Metformina 500 mg dos veces al día**	**Linagliptina 2,5 mg dos veces al día* + Metformina 500 mg dos veces al día**	**Metformina 1000 mg dos veces al día**	**Linagliptina 2,5 mg dos veces al día* + Metformina 1000 mg dos veces al día**
HbA_{1c} (%)						
Cant. de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Nivel basal (media)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC 95 %)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)
Pacientes (n, %) que logran un valor de HbA_{1c} <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacientes (%) que reciben medicación de rescate	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GPA (mg/dl)						
Cant. de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Nivel basal (media)	203	195	191	199	191	196
Cambio respecto del nivel basal (media ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC 95 %)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N Nº 14.225
Director Técnico

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 >/=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.

La eficacia y la seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día versus 5 mg una vez al día en combinación con metformina en pacientes con un control glucémico insuficiente con monoterapia de metformina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración. Linagliptina (2,5 mg dos veces al día y 5 mg una vez al día) sumada a la metformina brindó mejoras significativas en los parámetros de glucemia en comparación con el placebo. Linagliptina 5 mg una vez al día y 2,5 mg dos veces al día brindó reducciones comparables (IC: -0,07; 0,19) y significativas de los valores de HbA1c de -0,80% (respecto de un valor basal de 7,98%), y de -0,74 (respecto de un valor basal de 7,96%) en comparación con el placebo.
La incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la observada con el placebo (2,2% con linagliptina 2,5 mg dos veces al día, 0,9% con linagliptina 5 mg una vez al día, y 2,3% con placebo). El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

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 evidenció mejorías significativas en los pacientes que lograron un valor objetivo de HbA1c de <7,0% (31,2% con linagliptina vs. 9,2% con placebo), y también en lo que se refiere a la GPA (glucosa plasmática en ayunas), con una reducción de -12,7 mg/dL (-0,7 mmol/L) en comparación con el placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y empagliflozina
En pacientes en los que no se ha logró 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 HbA1 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 %,

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N° 14.925
Director Técnico/Apoderado

-0,66, -0,28), respectivamente. Una proporción mayor de pacientes con un valor basal de HbA1c de ≥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 pre especificados 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 monoterapia con metformina, la linagliptina fue similar 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 deHbA1c 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,

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico

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 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 %.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA)
CARMELINA es un estudio aleatorizado que se llevó a cabo con 6979 pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal y/o macrovascular conocida tratados con linagliptina 5 mg (3494) o placebo (3485) en combinación al tratamiento estándar conforme a las normas regionales para abordar la HbA_{1c}, y los factores de riesgo cardiovasculares y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó 1211 (17,4%) de pacientes de >75 años de edad y 4348 (62,3%) de pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19% de la población tenía una TFGe ≥45 a <60 mL/min/1,73 m^2, 28% con una TFGe ≥30 a <45 mL/min/1,73 m^2 y 15% con una TFGe <30 mL/min/1,73 m^2.
La HbA_{1c} media basal fue de 8,0%.
El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad del criterio de valoración cardiovascular primario, el cual consistía en la combinación de la primera aparición de muerte cardiovascular o infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (3P-MACE). El criterio de valoración renal combinado se definió como muerte renal o enfermedad renal terminal (ESRD) sostenida o disminución sostenida de la TFGe del 40% o más.
Luego de una mediana de seguimiento de 2,2 años, la linagliptina, administrada junto con el tratamiento estándar, no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares graves o de eventos renales (Tabla 2 y Figura 2). No se observó mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, el cual fue un criterio de valoración observado evaluado en comparación con el tratamiento de referencia sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3).

Tabla 2 Episodios cardiovasculares graves (MACE) y eventos renales por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos
	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	(IC 95%)
Cant. de pacientes	3494		3485		
CV primario combinado (muerte cardiovascular, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Renal secundario combinado (muerte renal, ESRD, disminución sostenida de la TFGe del 40%	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

* AP = años-paciente

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

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico

Figura 2 - Tiempo hasta la primera aparición de 3P-MACE en el estudio CARMELINA

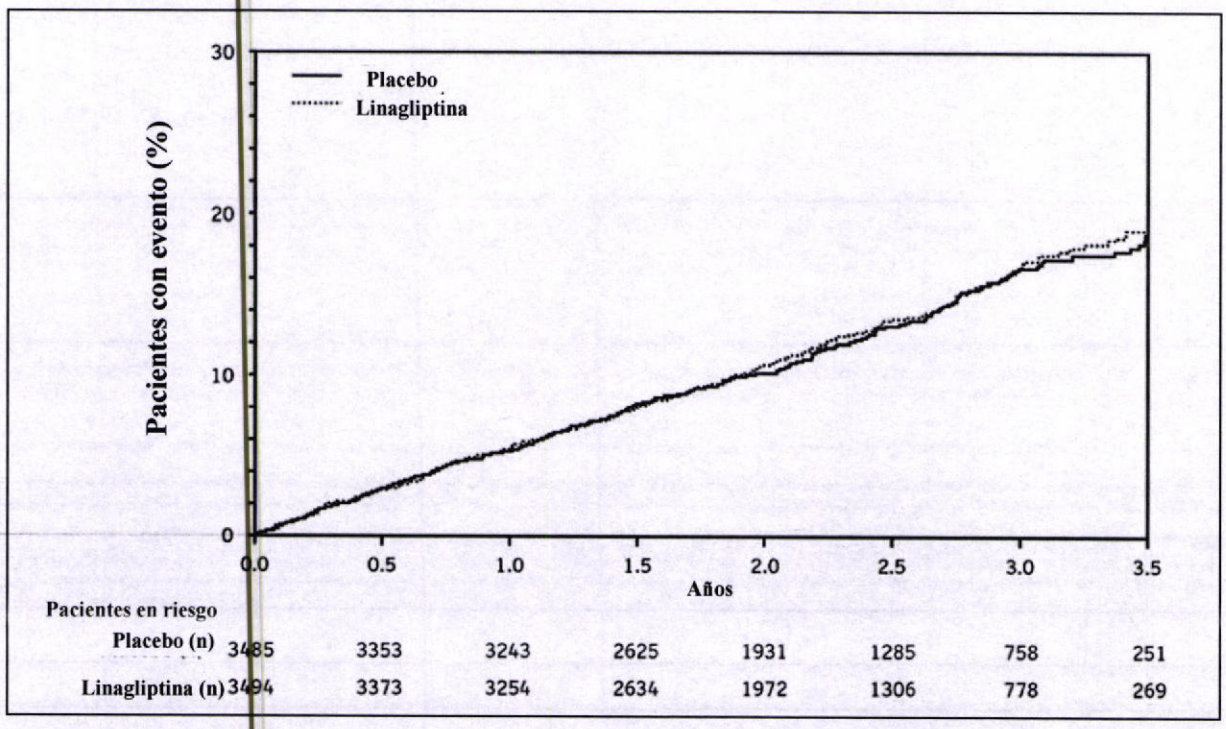

Tabla 3 - Hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos
	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	(IC 95%)
Cant. de pacientes	3494		3485		
Muerte por todas las causas	367 (10,5)	46,.9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13
Muerte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* AP = años-paciente

En los análisis para progresión de albuminuria (cambio de normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o de microalbuminuria a macroalbuminuria) la razón de riesgos instantáneos

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

estimada fue de 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina en comparación con placebo. El criterio de valoración microvascular se definió como la combinación de muerte renal, ESRD sostenida, disminución sostenida de la TFGe ≥50%, progresión de la albuminuria, uso de fotocoagulación retinal o inyecciones intravítreas de un tratamiento anti-VEGF para retinopatía diabética, hemorragia vítrea o ceguera relacionada con la diabetes. La razón de riesgos instantáneos estimada para la primera aparición del criterio de valoración microvascular combinado fue 0,86 ((IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina en comparación con placebo, principalmente a causa de la progresión de la albuminuria.

Estudio de seguridad cardiovascular con linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA es un estudio aleatorizado que se llevó a cabo con 6033 pacientes con diabetes tipo 2 poco tiempo de evolución y con mayor riesgo cardiovascular o complicaciones conocidas tratados con linagliptina 5 mg (3023) o glimepirida 1-4 mg (3010) en combinación al tratamiento estándar (incluido tratamiento de base con metformina en 83% de los pacientes) conforme a las guías locales para el control de la HbA1c y los factores de riesgo cardiovasculares. La media de edad de la población del estudio fue de 64 años e incluyó a 2030 (34%) pacientes ≥70 años. La población del estudio incluyó 2089 (35%) pacientes con enfermedad cardiovascular y 1130 (19%) pacientes con insuficiencia renal y una TFGe < 60 ml/min/1,73m2 al inicio. La HbA1c media basal fue de 7,15 %.
El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad del criterio de valoración cardiovascular primario, el cual consistía en la combinación de la primera aparición de muerte cardiovascular o infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (3P-MACE).
Luego de una mediana de seguimiento de 6,25 años, la linagliptina, administrada junto con el tratamiento estándar, no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares graves (Tabla 4) en comparación con la glimepirida. Los resultados fueron consistentes para los pacientes tratados con metformina o sin ella.

Tabla 5 Episodios cardiovasculares graves (MACE) y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		**Glimepirida (1-4 mg)**		**HR**
	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP*	(IC 95%)
Cant. de pacientes	3023		3010		
Criterio de valoración CV primario combinado (muerte cardiovascular, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**

* AP = años-paciente
** Prueba de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC 95% de la razón de riesgos instantáneos es menor que 1,3.

Un criterio de valoración secundario clave fue la eficacia sostenida del tratamiento, definido como el porcentaje de pacientes que luego del período de ajuste de dosis inicial (16 semanas) mantenían el control glucémico (HbA1c ≤ 7,0%) en la última visita sin necesidad de tratamiento antidiabético adicional (medicación de rescate), sin episodios de hipoglucemia moderada (sintomática con valores de glucosa ≤70 mg/mL) o grave (que requirieran asistencia) y sin aumento de peso >2%. La cantidad de pacientes que alcanzaron este criterio de valoración secundario clave fue mayor para los pacientes tratados con linagliptina (481; 16,0%) en comparación con los que recibieron glimepirida (305; 10,2%).

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrovsky
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

Para todo el período de tratamiento (mediana de tratamiento 5,9 años) el porcentaje de pacientes con hipoglucemia moderada o grave fue de 6,5% para linagliptina en comparación con 30,9% para glimepirida. La hipoglucemia grave se observó en 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y 2,2% de los que recibieron glimepirida.

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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

IF-2019-80062511-APN-DNPM#ANMAT

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 [^{14}C] 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 [^{14}C] 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 estadío 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 - edad (años)] x peso (kg) {x 0,85 en mujeres} / [72 x 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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

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.

<u>Metformina</u>

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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Cabrera
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

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 entrocitos. 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 (Vd) 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.

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").

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico

POSOLOGÍAY FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥90 ml/min)

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. *(véase la Tabla 3 para acceder a información posológica adicional).*

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 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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N.° 14.225
Director Técnico Apoderado

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces.
En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ej. cada 3-6 meses.

Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (véase Advertencias y precauciones) antes de considerar el inicio del tratamiento con metformina en los pacientes con TFG <60 ml/min.

Tabla 5 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe ml/min	Metformina	Linagliptina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	No se requiere un ajuste de la dosis.
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30 – 44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg*. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se requiere un ajuste de la dosis.

**Si no se dispone de la dosis adecuada de Trayenta®Duo, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.*

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

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico Apoderado

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
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosiscoma diabético
- Insuficiencia renal severa (CrCl <30 mL/min o TFGe <30 mL/min/1,73 m2).
- Enfermedades agudas que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock, 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 o insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda
- Alcoholismo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

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

Pancreatitis
Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban 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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Director Técnico/Apoderado

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. Se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.
En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.
El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (véanse también las secciones "Contraindicaciones" e "Interacciones").

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/L) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, véanse las secciones "Posología" e "Interacciones".

Función renal:

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección "Posología". Trayenta Duo está contraindicado en pacientes con TFG <30

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Director Técnico/Apoderado

ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, véase la sección "Contraindicaciones".

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").

Cirugía
La metformina debe discontinuarse en el momento de la cirugía electiva que utilice 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 revaluado la función renal y comprobada que es estable.

Penfigoide ampolloso
Se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con Trayenta Duo debe interrumpirse.

INTERACCIONES:

Interacciones farmacocinéticas

Generales
La administración concomitante de dosis múltiples de linagliptina (10 mg una vez al día) y metformina (850 mg dos 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 descripta 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

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

IF-2019-80062511-APN-DERM#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutica Argentina S.A.
Director Técnico/Apoderado

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 glicoproteína 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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

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

Alcohol
La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.
Medios de contraste yodados

La administración de Trayenta Dúo debe suspenderse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y podrá reanudarse después de que hayan transcurrido, por lo menos, 48 horas, siempre que se haya evaluado la función renal y comprobado que es estable (véanse las secciones "Posología" y "Advertencias y precauciones especiales").

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estrecho de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con [34]:

• Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
• Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
• Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225

• Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios con metformina en animales no indican efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción.

Los estudios preclínicos sobre la reproducción no mostraron un efecto teratogénico aditivo atribuido a la administración concomitante de linagliptina y metformina.

TRAYENTA® DUO no se debe usar durante el embarazo. Si la paciente planea quedarse embarazada o se queda embarazada, debe interrumpir el tratamiento con TRAYENTA® DUO y cambiar a un tratamiento con insulina lo antes posible para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociado a niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado la excreción tanto de metformina como de linagliptina en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche materna. El médico debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con TRAYENTA® DUO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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 estudios preclínicos hasta con la máxima dosis evaluada de 240 mg/kg/día (> 900 veces la exposición humana).

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:

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Quiroga
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

TF-2019-80062511-APN-DNPM#ANMAT

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.

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 ≥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 7 estudios en los cuales linagliptina se administró como tratamiento complementario de la metformina y 1 estudio en el que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina + sulfonilurea.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla que se presenta a continuación se incluyen las reacciones adversas surgidas con el uso de la combinación linagliptina/metformina o con el uso de los monocomponentes (linagliptina o metformina) en los ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia. Los efectos no deseados informados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser potenciales efectos no deseados de TRAYENTA® DUO incluso si no se observaron en los estudios clínicos con este medicamento.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Gatrower
Boehringer Ingelheim
Farmaceutico M.N N° 14.225
Director Técnico

Terminología de la Clasificación por sistema y órgano (SOC) del MedDRA	*Reacciones adversas a la linagliptina y metformina*
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis[3]
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad [1; 3] Angioedema [4] [38] Urticaria [2; 4] [38]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acidosis láctica [2] Resultado anormal en la prueba de absorción de vitamina B_{12}*; [2] Hipoglucemia (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea)
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto [2]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos [1; 3]
Trastornos gastrointestinales**	Disminución del apetito [3; 5] Diarrea [3; 5] Estreñimiento (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina) Náuseas [3; 5] Pancreatitis [3] Vómitos [3; 5] Dolor abdominal [2] Ulceración en cavidad bucal [4] [39]
Trastornos hepatobiliares	Resultado anormal en la prueba de función hepática [2] Hepatitis [2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema [4] Prurito [3; 5] Eritema [2] Exantema [4] [40] Penfigoide ampolloso [4; §] [12]
Exploraciones complementarias	Aumento de la lipasa [3; †] Aumento de la amilasa [Ψ]

[1] Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia [37].
[2] Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional.
[3] Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).
[4] Reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia con linagliptina.
[5] Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina y también en pacientes que recibieron metformina como monoterapia.
* El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B_{12}, lo cual en casos muy raros puede provocar una deficiencia de la vitamina B_{12} clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).
** Los trastornos gastrointestinales, como el dolor abdominal y las náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito presentan su mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar el clorhidrato de metformina en 2 dosis diarias durante las comidas o después de ellas si se lo administra como monoterapia.
§ Véase también el estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) a continuación.
† Sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite normal superior [36].
Ψ En el estudio CAROLINA de linagliptina vs. el comparador activo glimepirida (véase la sección Ensayos clínicos) los análisis de laboratorio de la amilasa revelaron aumento de >3 veces el límite normal superior en 0,99% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,54% de la pacientes tratados con glimepirida [41].

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 %).

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea

Cuando linagliptina y metformina se administraron en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el evento adverso más frecuentemente reportado (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9% vs. 16,0% en el grupo de placebo), y se identificó como una reacción adversa adicional en estas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia fue clasificado como grave (que requirieran asistencia).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina

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 mas 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%)

Estudio de seguridad renal y desenlaces cardiovasculares con linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal y/o macrovascular conocida (véase la sección "Estudios clínicos"). El estudio incluyó 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes que recibieron placebo. Ambos tratamientos se sumaron al tratamiento stándar conforme a las normas regionales para abordar la HbA_{1c} y los factores de riesgo cardiovasculares. El 54% recibía metformina. La incidencia general de los eventos adversos y de los eventos adversos serios en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio son concordantes con el perfil de seguridad ya conocido para la linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los que recibieron placebo. Entre los pacientes que eran tratados con una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,0% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 1,7% para los que recibieron placebo. Entre aquellos tratados con insulina al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 4,4% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 4,9% para los que recibieron placebo.

En el período de observación general del estudio se informó pancreatitis aguda para el 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,1% de los que recibieron placebo.

En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampolloso en 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ninguno de los que recibieron placebo.

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.

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

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.

En Argentina:
"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:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
Frasco: Una vez abierto, el producto debe ser utilizado dentro de los 90 días.

Presentaciones
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.

Argentina:
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:
V.12
Este medicamento es libre de gluten
NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2019 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103626811-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-04410381 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:45:02 -03:00

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:45:05 -03:00