

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

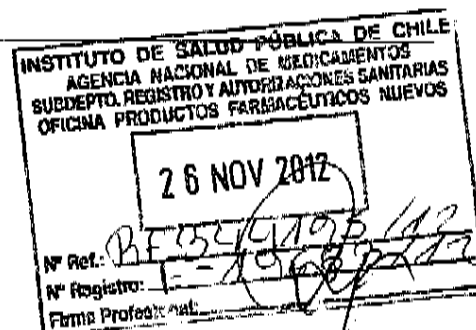
TRAYENTA® DUO
 LINAGLIPTINA/METFORMINA

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Linagliptina	2,5 mg
Clorhidrato de Metformina	500, 850 ó 1000 mg

Excipientes: (Arginina, almidón de maíz, copovidona, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio, hipromelosa, propilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo/rojo.)

**Indicaciones terapéuticas**

TRAYENTA® DUO es un medicamento que se indica como tratamiento adjunto de la alimentación y la actividad física para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes el tratamiento con linagliptina y metformina es apropiado, en los pacientes para los que la metformina sola resulta insuficiente, y en los que están en tratamiento y logran buen control con la combinación libre de linagliptina y metformina. [1-3]

TRAYENTA® DUO se indica para administrarlo combinado con una sulfonilurea (SU) (por ejemplo, tratamiento combinado triple) como tratamiento adjunto de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes. [4]

Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 2,5/500 mg, 2,5/ 850 mg o 2,5/1000 mg 2 veces por día.[2]

La posología se debe adecuar al tratamiento, la eficacia y la tolerabilidad de cada sujeto. La dosis máxima recomendada de TRAYENTA® DUO es de 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

Se recomienda administrar TRAYENTA® DUO junto con las comidas para disminuir los efectos gastrointestinales no deseados de la metformina.

Pacientes para los que la dosis tolerada máxima de metformina como monoterapia resulta insuficiente

Para los pacientes en tratamiento con metformina sola cuyo control glucémico no es el adecuado, la dosis inicial de rutina de TRAYENTA® DUO debe aportar 2,5 mg de linagliptina 2 veces por día (dosis total diaria: 5 mg) más la dosis de metformina que ya se administra.

Pacientes que cambian el tratamiento combinado con linagliptina y metformina

Para los pacientes que cambian la administración conjunta de linagliptina y metformina por la combinación a dosis fija, el tratamiento con TRAYENTA® DUO se debe comenzar con la dosis de linagliptina y metformina que ya se administra.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Pacientes en tratamiento combinado doble con la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea, y control insuficiente

La dosis de TRAYENTA® DUO debe aportar 2,5 mg de linagliptina 2 veces por día (dosis total diaria: 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se administra. Si se administra TRAYENTA® DUO junto con una sulfonilurea, puede ser necesario administrar una dosis inferior de la sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

TRAYENTA® DUO se comercializa con diferentes concentraciones de metformina: 2,5 mg de linagliptina más 500 mg de clorhidrato de metformina, 850 mg de clorhidrato de metformina o 1.000 mg de clorhidrato de metformina.

Insuficiencia renal

TRAYENTA® DUO está contraindicado para los pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina < 60 ml/min) debido a la presencia de metformina (ver Contraindicaciones). [5]

Insuficiencia hepática

TRAYENTA® DUO está contraindicado para los pacientes con insuficiencia hepática debido a la presencia de metformina (ver Contraindicaciones). [5]

Pacientes geriátricos

Como la metformina se elimina por vía renal, y el paciente geriátrico muestra tendencia a la disminución de la función renal, si se administra TRAYENTA® DUO a esta población, se debe monitorear la función renal periódicamente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). [5]

Pacientes pediátricos y adolescentes

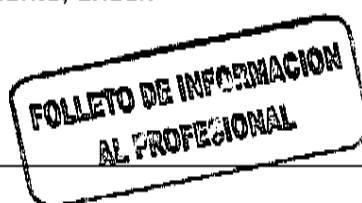
TRAYENTA® DUO no está recomendado para menores de 18 años porque no existen datos de seguridad y eficacia al respecto.

Dosis perdida

Si el paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomarla en cuanto se dé cuenta, pero no debe tomar dos dosis juntas. En ese caso, debe saltar la dosis que se olvidó.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina o clorhidrato de metformina, o ambos, o a alguno de los excipientes,
- Cetoacidosis diabética
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Afecciones agudas que pueden alterar la función renal: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste iodados (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo),
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Alcoholismo

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

TRAYENTA® DUO no se debe administrar a los pacientes con diabetes tipo 1 ni se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

La **linagliptina por sí sola** mostró incidencia de hipoglucemia similar al placebo. En los ensayos clínicos en los que la linagliptina era parte del tratamiento combinado con agentes no considerados causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), los índices de hipoglucemia informados con linagliptina fueron similares a los informados por los pacientes que recibieron el placebo. [1, 6, 7]

Se sabe que las **sulfonilureas** son causantes de hipoglucemia; por lo tanto, se advierte que se deben tomar precauciones cuando se administra TRAYENTA® DUO junto con una sulfonilurea. Se puede considerar disminuir la dosis de la sulfonilurea.

La **metformina por sí sola** no es causante de hipoglucemia en condiciones normales de administración, pero en los casos de deficiencia en la ingesta de calorías, de actividad física muy exigente sin compensación con suplementos calóricos, o durante la administración concomitante de otros agentes reductores de la glucosa (como las sulfonilureas y la insulina) o de etanol, puede aparecer hipoglucemia. [8]

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy esporádica pero grave (alta frecuencia de mortalidad si no se instala el tratamiento de inmediato) que puede ser causada por la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos informados corresponden, en su mayoría, a pacientes diabéticos con insuficiencia renal de grado significativo. La incidencia de acidosis láctica se puede y se debe disminuir evaluando también otros factores de riesgo relacionados como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier afección relacionada con hipoxia. [5]

Diagnóstico

Se debe tener en cuenta el riesgo de acidosis láctica ante la presencia de signos inespecíficos como los calambres musculares, al igual que con trastornos digestivos como por ejemplo dolores abdominales y astenia intensos.

La acidosis láctica se caracteriza por la presencia de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los valores de laboratorio para establecer un diagnóstico son disminución del pH sanguíneo, nivel de lactato plasmático mayor que 5 mmol/l, con aumento de la brecha aniónica y de la relación lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica, se debe interrumpir la administración del clorhidrato de metformina e internar al paciente de inmediato.

Función renal:

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, se debe determinar el nivel de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento, y periódicamente durante el tratamiento

- por lo menos 1 vez por año en el paciente con función renal normal,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- por lo menos de 2 a 4 veces por año en el paciente cuyo nivel de creatinina sérica está en el límite superior de normalidad, y en el paciente geriátrico.
- La disminución de la función renal en el paciente geriátrico es frecuente y asintomática. Se deben tomar precauciones especiales en los casos de riesgo de deterioro de la función renal, por ejemplo, al comenzar un tratamiento antihipertensivo o diurético, o ante la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. [5]

Administración de agentes de contraste iodados

Como la administración intravascular de agentes de contraste iodados para estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, la administración de clorhidrato de metformina se debe interrumpir antes del estudio o al momento de hacerlo y durante las 48 horas siguientes, retomándola cuando la función renal se haya evaluado otra vez y se haya determinado su normalidad (ver Interacciones). [5]

Intervención quirúrgica

La administración de clorhidrato de metformina se debe interrumpir 48 horas antes de toda intervención quirúrgica con anestesia general, raquídea o peridural. Se puede retomar a las 48 horas de la cirugía o tras la recuperación de la ingesta oral únicamente cuando se haya determinado la normalidad de la función renal. [5]

No se han hecho suficientes estudios sobre la administración de TRAYENTA® DUO junto con insulina.

Interacciones

Generales

La coadministración de varias dosis de linagliptina (10 mg 1 vez por día) y metformina (850 mg 2 veces por día) no alteró significativamente la farmacocinética de ninguno de los principios activos en voluntarios sanos. [9]

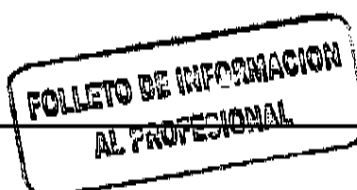
Si bien no se han hecho estudios de interacción farmacocinética con TRAYENTA® DUO, sí se han hecho con cada uno de los principios activos de TRAYENTA® DUO: linagliptina y metformina.

Linagliptina

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La linagliptina es un competidor débil y un inhibidor entre débil y moderado, basado en el mecanismo, de la isoenzima CYP3A4 del citocromo CYP, pero no inhibe otras isoenzimas del CYP. No es un inductor de isoenzimas del CYP.

La linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P (gp P), e inhibe el transporte de digoxina provocado por la gp P a baja potencia. Es sobre la base de estos resultados y de estudios farmacológicos *in vivo* que se considera improbable que la linagliptina tenga interacciones con otros sustratos de la gp P.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

Los datos clínicos incluidos más adelante indican que el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente significativas provocadas por la administración conjunta de fármacos es bajo. No se observaron interacciones clínicamente significativas que exigieran modificar la dosis.

La linagliptina no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina y anticonceptivos orales, lo que indica in vivo bajo riesgo de interacción farmacológica con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, gp P y transportador de cationes orgánicos (TCO).

Metformina: La coadministración de varias dosis de 850 mg de metformina 3 veces por día con una dosis supraterapéutica de 10 mg de linagliptina 1 vez por día no alteró en forma clínicamente significativa la farmacocinética de ninguno de los principios activos en voluntarios sanos. Por lo tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte producido por TCO. [9]

Sulfonilureas: La farmacocinética en equilibrio de 5 mg de linagliptina no se modificó con la administración de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) junto con varias dosis orales de linagliptina 5 mg, si bien se observó una disminución del 14% del AUC y de la C_{max} de glibenclamida que no fue clínicamente relevante. Al ser la glibenclamida metabolizada principalmente por la CYP2C9, estos datos también justifican la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. No se previeron interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida y glimpirida) que son eliminadas principalmente por la CYP2C9, como la glibenclamida. [10]

Tiazolidinadionas: La coadministración de varias dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supraterapéutica) y varias dosis diarias de 45 mg de pioglitazona, sustrato de CYP2C8 y CYP3A4, no alteró en forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina o pioglitazona ni los metabolitos activos de la pioglitazona, lo que indica que la linagliptina no es un inhibidor del metabolismo provocado por la CYP2C8 *in vivo*, y justifica la conclusión de que la inhibición *in vivo* de la CYP3A4 por la linagliptina es insignificante. [11]

Ritonavir. Se hizo un estudio para evaluar el efecto de ritonavir, potente inhibidor de gp P y CYP3A4, en la farmacocinética de la linagliptina. La coadministración de una única dosis oral de 5 mg de linagliptina y varias dosis orales de 200 mg de ritonavir aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina alrededor de 2 y 3 veces respectivamente. La simulación de concentraciones plasmáticas de linagliptina en equilibrio con y sin ritonavir indicó que el aumento durante la exposición no está relacionado con una mayor acumulación. Estas alteraciones de la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto no se previeron interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de gp P / CYP3A4, y no es necesario modificar la dosis. [12]

Rifampicina: Se hizo un estudio para evaluar el efecto de rifampicina, potente inductor de gp P y CYP3A4, en la farmacocinética de 5 mg de linagliptina. El resultado de la coadministración de varias dosis de linagliptina y rifampicina fue un AUC y una C_{max} de linagliptina en equilibrio menor: 39,6% y 43,8%, y alrededor del 30% menos de inhibición de la DPP-4 en el valle. Se prevé que la linagliptina junto con inductores potentes de la gp P sea clínicamente eficaz, aunque es posible que no se logre su total eficacia. [13]

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Digoxina: La coadministración de varias dosis diarias de 5 mg de linagliptina y varias dosis diarias de 0,25 mg de digoxina no modificó la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por lo tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte producido por la gp P *in vivo*. [14]

Warfarina: La administración de varias dosis diarias de 5 mg de linagliptina no modificó la farmacocinética de S(-) o R(+) warfarina, sustrato de CYP2C9, lo que indica que la linagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. [15]

Simvastatina: La administración de varias dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supraterapéuticas) tuvo un efecto mínimo en la farmacocinética en equilibrio de la simvastatina como sustrato sensible de CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de administrar 10 mg de linagliptina junto con 40 mg de simvastatina durante 6 días, el AUC plasmática de simvastatina aumentó el 34%, y la C_{max} plasmática el 10%. Por lo tanto, se considera que la linagliptina es un inhibidor débil del metabolismo producido por la CYP3A4 y no se estima necesario modificar la dosis de las sustancias coadministradas metabolizadas por la CYP3A4. [16]

Anticonceptivos orales: La administración junto con 5 mg de linagliptina no modificó la farmacocinética en equilibrio de levonorgestrel ni de etinilestradiol. [17]

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de alrededor del 30%. Dado que la coadministración de linagliptina y alimentos con alto contenido de grasa no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética, la linagliptina se puede administrar junto con la comida o separada de ella. [18, 19]

Metformina

Existe mayor riesgo de acidosis láctica en los casos de alcoholismo agudo (especialmente en presencia de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina del fármaco TRAYENTA® DUO (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se debe evitar la ingesta de alcohol y productos farmacéuticos que contienen alcohol.

Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción de los túbulos renales (por ejemplo, cimetidina) pueden interactuar con la metformina en una competencia por los sistemas comunes de transporte tubular renal. En un estudio realizado en 7 voluntarios sanos normales se mostró que la cimetidina administrada a razón de 400 mg 2 veces por día aumentó la exposición sistémica a la metformina (AUC) en un 50% y la C_{max} en un 81%. Por consiguiente, durante la administración conjunta de agentes catiónicos que se eliminan por secreción de los túbulos renales se debe monitorear el control glucémico, modificar la dosis según la posología recomendada y modificar el tratamiento antidiabético. [20]

La administración intravascular de agentes de contraste iodados para estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, lo que puede provocar acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica; por consiguiente, la administración de TRAYENTA® DUO se debe interrumpir antes del estudio o al momento de hacerlo, y durante las 48 horas siguientes, y retomarla cuando la función renal se haya evaluado otra vez y se haya determinado su normalidad. [5]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

No se han hecho estudios comparativos suficientes con TRAYENTA® DUO ni con cada uno de sus componentes en embarazadas. Los estudios de reproducción en ratas preñadas con los productos combinados en TRAYENTA® DUO no indicaron efectos teratogénicos atribuidos a la **administración conjunta de linagliptina y metformina**. [28, 29]

Son escasos los datos existentes sobre la administración de **linagliptina** en embarazadas. Los estudios no clínicos no indican la presencia de efectos perjudiciales directos ni indirectos respecto de la toxicidad en la reproducción. [21-26]

Son escasos los datos existentes sobre la administración de **metformina** en embarazadas. El principio activo no mostró efectos teratogénicos en ratas a razón de 200 mg/kg/día con relación a la exposición humana cuadruplicada. A dosis mayores (500 y 1000 mg/kg/día, con relación a la exposición humana 11 y 23 veces mayor), se observó teratogenicidad en ratas. [28]

Como medida preventiva, se aconseja no administrar TRAYENTA® DUO durante el embarazo.

En las pacientes que planean un embarazo, y en las embarazadas, la diabetes no se debe tratar con TRAYENTA® DUO, sino con insulina para mantener el nivel de glucosa en sangre lo más próximo posible al nivel normal y así disminuir el riesgo de malformación fetal relacionada con el nivel anormal de glucosa en sangre. [5]

Lactancia

No se han hecho estudios en animales lactantes con la combinación de metformina y linagliptina. Los estudios no clínicos con cada principio activo mostraron excreción de ambos en la leche de ratas que amamantaban [5, 30]. La metformina se excreta en la leche humana [57], pero en el caso de la linagliptina, no se tiene certeza sobre este particular. Se recomienda no administrar TRAYENTA® DUO durante la lactancia.

Fertilidad

No se han hecho estudios sobre el efecto de TRAYENTA® DUO en la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos de la linagliptina en la fertilidad en estudios no clínicos con la mayor dosis probada de 240 mg/kg/día (> 900 veces la exposición humana). [21]

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han hecho estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos secundarios

Se evaluó la seguridad de 2,5 mg de linagliptina administrada 2 veces por día (o la dosis bioequivalente de 5 mg 1 vez por día) más metformina en más de 3.500 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Se trató a más de 1.300 pacientes en estudios comparativos con placebo administrándoles la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina 2 veces por día (o la dosis bioequivalente de 5 mg 1 vez por día) combinada con metformina durante $\geq 12 / 24$ semanas.

En el análisis de ensayos comparativos con placebo agrupados, la incidencia global de EA en los pacientes tratados con placebo fue similar a la de los tratados con linagliptina 2,5 mg y metformina (50,6% y 47,8%). La interrupción del tratamiento debido a los EA fue similar en los pacientes que recibieron placebo y metformina y en los que recibieron linagliptina y metformina (2,6% y 2,3%). [31]

Debido al efecto del tratamiento de base en los EA (por ejemplo, en la hipoglucemia), los EA se analizaron y mostraron según el tratamiento respectivo, complementario de metformina, y complementario de metformina más sulfonilurea.

Los estudios comparativos con placebo fueron cuatro en los que se administró linagliptina como complemento de metformina, y uno en el que se administró linagliptina como complemento de metformina + sulfonilurea.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron linagliptina + metformina como combinación a dosis fija (análisis de ensayos comparativos con placebo agrupados)

	Reacciones adversas según tratamiento linagliptina + metformina
Clasificación por órgano o sistema (COS)	MedDRA PT (versión 13.1)
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis*
Enf. del sistema inmunológico	hipersensibilidad ¹
Enf. respiratorias, de tórax y mediastino	tos*
Enf. gastrointestinales¹	pérdida del apetito** diarrea** náusea** pancreatitis ¹ vómitos**
Enf. del tejido cutáneo y subcutáneo	prurito**

¹ Las enfermedades gastrointestinales, como dolor abdominal (ver la Tabla 2), y náusea, vómitos, diarrea y pérdida del apetito (ver la Tabla 1) son más frecuentes durante el comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Como medida preventiva, se recomienda administrar TRAYENTA® DUO en 2 dosis diarias durante las comidas o a continuación.

** Efectos no deseados informados también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia. [52]

*** Efectos no deseados informados también en pacientes tratados con metformina como monoterapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En los estudios comparativos con placebo, la reacción adversa relacionada con linagliptina + metformina informada con mayor frecuencia fue diarrea (0,9%) frente a un índice bajo arrojado por metformina + placebo (1,2%).

Reacciones adversas de la combinación linagliptina y metformina con SU:

Al administrar linagliptina y metformina junto con una SU, se informó hipoglucemia como el EA más común (linagliptina + metformina + SU 22,9% frente a 14,8% en el grupo placebo) y se lo identificó como reacción adversa agregada en esas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia se clasificó como severo.

Más información sobre cada componente

Los efectos no deseados reportados previamente para cada uno de los componentes son probables efectos no deseados de TRAYENTA® DUO, aún cuando no se hayan observado en los ensayos clínicos con el producto.

Todos los efectos no deseados informados en los pacientes que recibieron linagliptina como monoterapia se observaron con la administración de TRAYENTA® DUO y se incluyeron en la lista de reacciones adversas de la Tabla 1. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas establecidas de la metformina que aún no se han observado.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron metformina como monoterapia

	Reacción adversa
Clasificación por órgano o sistema (COS)	MedDRA PT (versión 13.1)
Enf. metabólicas y nutricionales¹	acidosis láctica
	prueba de absorción de vitamina B12 anormal ¹
Enf. del sistema nervioso	trastorno del gusto
Enf. gastrointestinales²	dolor abdominal
Enf. Hepatobiliares	prueba de función hepáticas anormales
	Hepatitis
Enf. del tejido cutáneo y subcutáneo	Eritema
	Urticaria

¹ El tratamiento prolongado con metformina se relacionó con la disminución de la absorción de la vitamina B12, que esporádicamente puede causar deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (por ejemplo, anemia megaloblástica).

² Las enfermedades gastrointestinales, como dolor abdominal (ver la Tabla 2), y náusea, vómitos, diarrea y pérdida del apetito (ver la Tabla 1) son más frecuentes durante el comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Como medida preventiva, se recomienda dosificar el clorhidrato de metformina en 2 dosis diarias durante las comidas, o a continuación si se administra como monoterapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sobredosificación**Síntomas**

Durante los ensayos clínicos comparativos en sujetos sanos la dosis única máxima de 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fue bien tolerada. No existen antecedentes con dosis superiores a 600 mg en humanos.

No se observó hipoglucemia al administrar clorhidrato de metformina en dosis máximas de 85 g, aunque se observó acidosis láctica. La acidosis láctica puede ser causada por alta sobredosis de clorhidrato de metformina o por riesgos concomitantes. Es una urgencia que se debe tratar en un hospital. [5]

Tratamiento

En caso de sobredosificación, se recomienda aplicar los métodos usuales: eliminar del tracto gastrointestinal el material no absorbido, realizar monitoreo clínico y administrar el tratamiento de apoyo que indique el estado clínico del paciente. La hemodiálisis es el método más eficaz para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de fármacos orales para disminuir el nivel de glucosa en sangre, código ATC: A10BD11.

La linagliptina es un inhibidor de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que inactiva las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar glucagón tipo 1, polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son rápidamente degradadas por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están comprometidas en la regulación fisiológica de la homeostasia de la glucosa. El nivel de secreción de las incretinas es bajo durante el día, y aumenta inmediatamente después de la ingesta de comida. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de insulina y la secreción desde las células pancreáticas beta en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y altos. El GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón de las células pancreáticas alfa, con lo que disminuye la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une a la DPP-4 en forma reversible de manera muy efectiva y así aumenta la concentración sostenida de las hormonas incretinas y la prolongación del nivel activo de las mismas. Aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón en forma dependiente de la glucosa, lo que regula mejor la homeostasia de la glucosa. Se une selectivamente a la DPP-4 y muestra selectividad >10000 veces frente a la actividad de DPP-8 o DPP-9 in vitro. [32]

El clorhidrato de metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos que disminuye el nivel de glucosa en ayunas y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no causa hipoglucemia.

Puede actuar por medio de tres mecanismos:

- (1) disminución de la producción de glucosa hepática mediante supresión de gluconeogénesis y glucogenólisis
- (2) en el músculo, aumento de sensibilidad a la insulina y de captación periférica y síntesis de glucosa
- (3) retardo de la absorción de glucosa en el intestino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Estimula la síntesis intracelular de glucógenos actuando en el glucógeno-sintetasa. Aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa a través de las membranas (GLUTs) conocidos a la fecha. En humanos, independientemente de la acción en la glucemia, tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos, lo que se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios comparativos a mediano y a largo plazo: disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos. [5]

Eficacia y seguridad clínica

La linagliptina como complemento del tratamiento con metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina combinada con metformina en pacientes tratados con metformina sola y control insuficiente de la glucemia en un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas.

La linagliptina agregada a la metformina mejoró significativamente el valor de HbA1c (-0,64% de cambio frente al placebo) desde un valor inicial medio de 8%, el nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) en -21,1 mg/dl, y el nivel de glucosa postprandial a las 2 horas (GPP) en -67,1 mg/dl frente al placebo, y logró que una mayor cantidad de pacientes tuviera un valor objetivo de HbA1c < 7,0% (28,3% en el grupo linagliptina frente al 11,4% en el grupo placebo). La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los que recibieron placebo. El peso no mostró diferencias significativas entre los grupos. [1]

En un estudio de diseño factorial de tratamiento inicial de 24 semanas con control de placebo, la administración de 2,5 mg de linagliptina 2 veces por día junto con metformina (500 o 1000 mg 2 veces por día) mejoró significativamente los parámetros glucémicos comparada con cualquier monoterapia, según se resume en la Tabla 3 (HbA1c inicial media: 8,65%).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 3: Parámetros glucémicos a la última consulta (estudio de 24 semanas) respecto de linagliptina y metformina solas y combinadas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control insuficiente, dieta y ejercicio

	Placebo	Linagliptina 5 mg 1 vez/día	Metformina 500 mg 2 veces/día	Linagliptina 2,5 mg 2 veces/día + metformina 500 mg 2 veces/día	Metformina 1000 mg 2 veces/día	Linagliptina 2,5 mg 2 veces/día + metformina 1000 mg 2 veces/día
HbA1c (%)						
Cantidad de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor inicial (media)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Cambios desde el valor inicial (media ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferencia con placebo (media ajustada) (95% IC)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,6 (-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 alcanzaron HbA1c <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	26 (18,6)	41 (30,1)	42 (30,7)	74 (53,6)
Pacientes (%) que recibieron medicación de rescate	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GPA (mg/dl)						
Cantidad de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor inicial (media)	203	195	191	199	191	196
Cambios desde el valor inicial (media ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia con placebo (media ajustada) (95% IC)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-30; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

La disminución media a partir del valor inicial de la HbA1c en general fue mayor en los pacientes con los valores iniciales más altos. En términos generales, los efectos en los lípidos plasmáticos fueron neutros. La disminución del peso con la combinación de linagliptina y metformina fue similar al valor observado en los pacientes que recibieron metformina sola o placebo; no se observaron modificaciones del valor inicial en los que recibieron linagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1%, y linagliptina 2,5mg + metformina 2 veces por día 1,4%).

Además, este estudio incluyó pacientes (n=66) con hiperglucemia más grave (HbA1c inicial $\geq 11\%$) tratados con linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg 2 veces por día en un estudio abierto. En este grupo, el valor inicial medio de HbA1c era 11,8% y la GPA, 261,8 mg/dl. Se observó una disminución media de -3,74% en el valor de HbA1c (n=48), y de -81,2 mg/dl en el valor de GPA (n=41) en los pacientes que terminaron el ensayo de 24 semanas sin tratamiento de rescate (n=48). En el análisis de la última observación, que incluyó a todos los pacientes a los que se habían medido los criterios de valoración primarios (n=65) a la última observación sin medicación de rescate, las modificaciones de los valores iniciales fueron -3,19% HbA1c y -73,6 mg/dl GPA. [2]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se evaluó la eficacia y la seguridad de 2,5 mg de linagliptina administrada 2 veces por día frente a 5 mg administrados 1 vez por día junto con metformina en pacientes tratados con metformina sola y control insuficiente de la glucemia en un estudio comparativo de 12 semanas doble ciego con control de placebo. La linagliptina (2,5 mg 2 veces por día y 5 mg 1 vez por día) como complemento de la metformina mejoró significativamente los parámetros glucémicos comparada con el placebo. Disminuyó significativamente (IC: -0,07; 0,19) los valores de HbA1c: -0,80% (inicial 7,98%), y -0,74 (inicial 7,96%) comparada con el placebo.

La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los que recibieron el placebo (2,2% linagliptina 2,5 mg 2 veces por día, 0,9% linagliptina 5 mg 1 vez por día, y 2,3% placebo). El peso no mostró diferencias significativas entre los grupos. [54]

La linagliptina como complemento del tratamiento combinado con metformina y sulfonilurea

Se hizo un estudio comparativo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la linagliptina 5 mg frente al placebo en pacientes tratados con una combinación de metformina y una sulfonilurea y control insuficiente de la glucemia. La linagliptina mejoró significativamente los valores de HbA1c (-0,62% de modificación frente al placebo) inicial media de 8,14%.

También produjo mejoras significativas en los pacientes que tenían un valor objetivo de HbA1c < 7,0% (31,2% linagliptina frente a 9,2% placebo), y en la disminución de la GPA con -12,7 mg/dl frente al placebo. El peso no mostró diferencias significativas entre los grupos. [4]

Datos de 24 meses de tratamiento con linagliptina como complemento de metformina comparada con glibeprida

En un estudio comparativo de la eficacia y la seguridad de 5 mg de linagliptina o glibeprida (una sulfonilurea) en pacientes tratados con metformina como monoterapia y control insuficiente de la glucemia, la disminución de HbA1c por la linagliptina fue similar a la causada por la glibeprida, con una diferencia media a partir del valor inicial de 104 semanas con linagliptina frente a + 0,20% con glibeprida.

En este estudio, la relación proinsulina-insulina, marcador de la eficacia de la síntesis y liberación de insulina, mostró mejoría estadísticamente significativa del tratamiento con linagliptina frente al tratamiento con glibeprida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo linagliptina (7,5%) fue significativamente inferior a la del grupo glibeprida (36,1%).

Los pacientes tratados con linagliptina mostraron disminución media significativa del peso inicial comparada con un aumento significativo del peso en los pacientes que recibieron glibeprida (-1,39 frente a + 1,29 kg). [33]

Riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo predeterminado de eventos cardiovasculares independientemente adjudicados y extraídos de 8 ensayos clínicos de fase III en 5239 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se relacionó con aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de valoración primario, la combinación de aparición o tiempo

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

transcurrido hasta la aparición de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal o internación por causa de angina de pecho inestable, fue significativamente inferior para linagliptina frente a agentes comparadores activos y placebo [Razón de riesgo 0,34 (95% IC 0,17;0,70)]. [34]

Farmacocinética

Los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que el comprimido combinado de TRAYENTA® DUO (linagliptina / clorhidrato de metformina) guarda bioequivalencia con la administración conjunta de comprimidos individuales de linagliptina y clorhidrato de metformina. [35-37]

La administración de TRAYENTA® DUO 5/1000 mg con la comida no modificó la exposición global a la linagliptina. Con metformina no se observaron modificaciones en el AUC, si bien la concentración sérica media máxima de metformina disminuyó el 12% cuando se administró con la comida. Se observó una demora de 2 horas en la concentración sérica máxima respecto de la metformina con la comida. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos. [38]

Los siguientes párrafos reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada principio activo de TRAYENTA® DUO.

Linagliptina

La farmacocinética de la linagliptina se caracterizó ampliamente en sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de 5 mg a voluntarios sanos, se absorbió rápidamente, con una concentración plasmática máxima (mediana de T_{max}) presente a 1,5 horas posterior a la dosis. [39]

La concentración plasmática disminuye en 3 etapas con una vida media terminal prolongada (vida media terminal de linagliptina mayor a 100 horas) que se relaciona principalmente con la unión saturable y estrecha de linagliptina a la DPP-4 que no promueve la acumulación del fármaco. La vida media efectiva de acumulación es de alrededor de 12 horas, según se determinó con la administración oral de varias dosis de 5 mg de linagliptina [40]. Con la administración 1 vez por día, el equilibrio dinámico de la concentración plasmática de 5 mg de linagliptina se alcanza con la tercera dosis.

El AUC plasmática aumentó alrededor del 33% después de administrar dosis de 5 mg en equilibrio comparada con la primera dosis [41]. Los coeficientes intrasujetos e intersujetos de variación del AUC de linagliptina fueron bajos (12,6% y 28,5% respectivamente) [39].

El AUC plasmática aumentó menos que proporcionalmente a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue, en general, similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. [42]

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de alrededor del 30% [43]. La comida con alto contenido de grasa no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética, por lo que la linagliptina se puede administrar con la comida o separada de ella. Los estudios *in vitro* indicaron que la linagliptina es un sustrato de gp P y de CYP3A4. El ritonavir,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

poderoso inhibidor de gp P y CYP3A4, produjo un aumento del doble de la exposición (AUC), y la coadministración múltiple de linagliptina y rifampicina, poderoso inductor de gp P y CYP3A, disminuyó el AUC en equilibrio alrededor del 40%, probablemente aumentando / disminuyendo la biodisponibilidad de la linagliptina por inhibición / inducción de la gp P [12, 13].

Distribución

Como resultado de la unión a los tejidos, el volumen aparente de distribución medio en equilibrio después de una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina a sujetos sanos es de alrededor de 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye extensamente a los tejidos [43]. La unión de linagliptina a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y disminuye desde alrededor del 99% a 1 nmol/l hasta 75-89% a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con mayor concentración de linagliptina. A altas concentraciones, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70 al 80% de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas, y el 20 al 30% estuvo libre en plasma.

Metabolismo

Después de la administración oral de 10 mg de [¹⁴C]linagliptina, alrededor del 5% de la radioactividad se eliminó en la orina. El metabolismo es una vía de eliminación menor. Se detectó un metabolito principal con exposición relativa de 13,3% de linagliptina en equilibrio, que se determinó como farmacológicamente inactivo y, por lo tanto, no promueve la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática por la linagliptina. [44, 45]

Excreción

Después de la administración oral de [¹⁴C] linagliptina a sujetos sanos, alrededor del 85% de la radioactividad se eliminó en heces (80%) u orina (5%) a los 4 días. La depuración renal en equilibrio fue aproximadamente de 70 ml/min. [45]

Poblaciones específicas**Insuficiencia renal**

Se hizo un estudio abierto de varias dosis para evaluar la farmacocinética de linagliptina (5 mg) en pacientes con insuficiencia renal crónica de varios grados comparada con la farmacocinética en sujetos sanos. Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal clasificada según la depuración de creatinina como leve (50 a <80 ml/min), moderada (30 a <50 ml/min) o severa (<30 ml/min), y pacientes con ERT con hemodiálisis. Además, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal severa (<30 ml/min) se compararon con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal.

La depuración de creatinina se midió por depuración en orina de 24 horas o por estimación a partir de la creatinina en suero basada en la fórmula de Cockcroft-Gault:

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

En equilibrio, la exposición a la linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la de los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

exposición a la linagliptina aumentó en grado moderado alrededor de 1,7 veces frente al control.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave mostraron una exposición aproximadamente 1,4 veces superior a la de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. Las predicciones en estado de equilibrio sobre el AUC de la linagliptina en los pacientes con ÉRT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

No se prevé la eliminación de linagliptina en grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal; por lo tanto, no es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de cualquier grado.

La insuficiencia renal leve no tuvo efectos en la farmacocinética de los pacientes con diabetes tipo 2, según se evaluó en los análisis farmacocinéticos poblacionales. [46, 47]

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clasificación de Child-Pugh), el AUC media y la C_{max} de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos pareados, después de administrar varias dosis de 5 mg. En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave no es necesario modificar la dosis. [48]

Índice de masa corporal (IMC)

No es necesario modificar la dosis según el IMC. El IMC no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de linagliptina tomando como base un análisis farmacocinético poblacional de los datos de las fases I y II. [42, 47, 49]

Género

No es necesario modificar la dosis según el género. El género no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de linagliptina tomando como base un análisis farmacocinético poblacional de los datos de las fases I y II. [42, 47, 49]

Población geriátrica

No es necesario modificar la dosis según la edad debido a que la edad no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de la linagliptina tomando como base un análisis farmacocinético poblacional de los datos de las fases I y II.

Los sujetos geriátricos (de 65 a 80 años) mostraron concentración de linagliptina plasmática comparable a la de los sujetos más jóvenes. [42, 47, 49]

Población pediátrica

Aún no se han realizado los estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptina en pacientes pediátricos.

Raza

No es necesario modificar la dosis según la raza. La raza no tuvo efectos evidentes en la concentración plasmática de la linagliptina tomando como base el análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, es decir, sujetos blancos, hispanoamericanos de ascendencia india o mestiza, afroamericanos y asiáticos. Las características

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

farmacocinéticas de la linagliptina fueron similares, en los estudios de fase I dedicados, a las de voluntarios sanos japoneses, chinos y blancos, y de pacientes con diabetes tipo 2 afroamericanos. [27, 42, 45, 47, 49-51]

Metformina

Absorción:

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

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

A la dosis recomendada y siguiendo el esquema posológico, la concentración plasmática en equilibrio se alcanza a las 24 a 48 horas, y por lo general es menor que 1 microgramo/ml. En ensayos clínicos comparativos, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) no superó los 5 microgramos/ml aun a las dosis máximas.

La comida disminuye el alcance y demora levemente la absorción. Después de administrar una dosis de 850 mg, se observó un 40% menos de concentración plasmática máxima, un 25% de reducción del AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones y reducciones. [5]

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina se compartimentaliza hacia los eritrocitos. La distribución máxima en sangre es inferior a la plasmática y se produce casi en el mismo momento. Los glóbulos rojos probablemente representen un segundo compartimiento de distribución. El volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 L. [5]

Metabolismo:

El clorhidrato de metformina se elimina sin modificaciones en la orina. No se identificaron metabolitos en humanos. [5]

Eliminación:

La depuración renal del clorhidrato de metformina es >400 ml/min, lo que indica eliminación por filtración glomerular y secreción tubular. Después de la administración oral, la vida media terminal aparente es de alrededor de 6,5 horas.

En los casos de deterioro de la función renal, su depuración renal disminuye proporcionalmente a la de la creatinina y, por consiguiente, la vida media de eliminación se prolonga y aumenta el nivel de clorhidrato de metformina plasmático. [5]

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Poblaciones específicas***Población pediátrica***

Estudio de dosis única: Después de administrar dosis únicas de 500 mg de metformina, los pacientes pediátricos mostraron un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio de varias dosis: Los datos se limitan a un estudio. Después de administrar dosis de 500 mg de metformina 2 veces por día durante 7 días a pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica (AUC_{0-4}) disminuyeron aproximadamente el 33 y el 40% respectivamente comparada con los valores observados en los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis de 500 mg 2 veces por día durante 14 días. Como cada dosis se titula en forma individual según el control glucémico por lo cual estos resultados tienen relevancia clínica limitada.

Toxicología

Se hicieron estudios generales de toxicidad en ratas de hasta 13 semanas de vida con los productos combinados en TRAYENTA® DUO. La única interacción entre linagliptina y metformina observada fue la disminución del aumento de peso. No se observó otro tipo de toxicidad causado por la combinación de linagliptina y metformina. [53]

Un estudio experimental de reproducción en ratas preñadas indicó ausencia de efectos teratogénicos atribuidos a la administración conjunta de linagliptina y metformina. [28, 29]

Los siguientes datos surgieron de estudios realizados con linagliptina o metformina por separado.

Linagliptina

Se observaron efectos en estudios no clínicos solamente en casos de exposición muy por encima comparada con la máxima exposición en humanos, lo que indica baja relevancia clínica.

Genotoxicidad:

La linagliptina no tuvo efectos mutagénicos ni clastogénicos con o sin activación metabólica como resultado de la prueba de Ames de mutagenicidad bacteriana, un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, y en un ensayo de micronúcleos *in vivo*.

Carcinogenicidad:

Se hizo un estudio de carcinogenicidad durante 2 años en ratas machos y hembras a los que se administraron dosis orales de 6, 18 y 60 mg/kg/día de linagliptina. No se observó aumento de la incidencia tumoral en ningún órgano a dosis máximas de 60 mg/kg/día. Esta dosis provoca exposición de aproximadamente 418 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 5 mg/día basada en la comparación del AUC. Se hizo un estudio de carcinogenicidad durante 2 años en ratones machos y hembras a los que se administraron dosis orales de 8, 25 y 80 mg/kg/día. No se observaron indicios de potencial carcinogénico a dosis máximas de 80 mg/kg/día, aproximadamente 242 veces la exposición humana a la DMRH. [55, 56]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Toxicidad en la reproducción:

En los estudios de fertilidad en ratas con dosis orales de 10, 30 y 240 mg/kg/día administradas por sonda los machos se trataron durante 4 semanas antes y durante el apareamiento, y las hembras, durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el 6º día de gestación. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario precoz, el apareamiento, la fertilidad ni las crías recién nacidas hasta la máxima dosis, 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces la exposición humana a la DMRH de 5 mg/día basada en la comparación del AUC). En los estudios del desarrollo embriofetal en ratas y conejos se demostró que linagliptina no es teratogénica a dosis máximas de 240 mg/kg/día (943x DMRH) en ratas, y 150 mg/kg/día (1943x DMRH) en conejos. Estos resultados derivaron en un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de 30 mg/kg/día (49x DMRH) y 25 mg/kg (78x DMRH) para analizar la toxicidad embriofetal en ratas y conejos respectivamente. [21-26]

Metformina

Los datos no clínicos indican ausencia de riesgo para humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En un estudio de toxicidad de 13 semanas en ratas la toxicidad relacionada con la metformina se observó en corazón, hígado, riñones, glándulas salivales, ovarios, timo, tracto gastrointestinal y glándulas suprarrenales a dosis relacionadas con exposición sistémica 7 veces mayor que la DMRH o más. [53]

La metformina no tuvo efectos teratogénicos en ratas a dosis de 200 mg/kg/día relacionadas con exposición sistémica 4 veces mayor que la DMRH (2000 mg de metformina). A dosis mayores (500 y 1000 mg/kg/día, relacionadas con exposición sistémica 11 y 23 veces mayor que la DMRH), se observó teratogenicidad en ratas. [28]

Condiciones de conservación y almacenamiento

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

Presentación

Envases con X comprimidos recubiertos

¡Mantener en un lugar seguro fuera del alcance de los niños!

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Reference list – TRAYENTA® DUO CCDS 0277-00, 17 Junio 2011

1. Tamminen I, Revollo I, Friedrich C, Taskinen MR, Kubiak R. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy (1218.17) (U09-2533-02)
2. Tausend S, Jones R, Friedrich C, Zander K. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5mg + metformin 500mg, or of linagliptin 2.5mg + metformin 1000mg... (1218_0046). (U10-2372-01)
3. Tausend S, Frampton H, Jones R. A Phase III randomised, double-blind parallel group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg versus... September 2010 (U10-2442-01)
4. Owens DR, Swallow R, Jones P, Parameswaran A, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally, once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite therapy of metformin in combination with a sulphonylurea (1218.18) (U09-2458-02)
5. Glucophage 500 mg and 850 mg film coated tablets (Merck Serono) (summary of product characteristics, date of revision of the text: 04/2010, last updated on the eMC: 17/08/10). <http://www.medicines.org.uk> ; 2010. (R10-5537)
6. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Revollo I, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group 24 week study to assess the efficacy and safety of BI 1356 (5 mg) in combination with 30 mg pioglitazone (both administered orally once daily), compared to 30 mg pioglitazone plus placebo in drug naïve or previously treated type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control (1218.15). January 2010. (U09-2519-01)
7. Zander K, Bhattacharya S, Huisman H, Del Prato S, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks, in drug naïve or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control (1218.16). April 2010. (U10-1103-03)
8. Glucophage (metformin hydrochloride tablets), Glucophage XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) (Bristol-Myers Squibb), Rx only (NDA 20-357/S-030, NDA 21-202/S-015, revised June 2006). 2006. (R09-4243)
9. Graefe-Mody EU, Padula S, Abbas A, Drda K, Nie K. Bioavailability of both BI 1356 BS and metformin after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 BS 10 mg daily alone and metformin 850 mg three times a day alone

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

in healthy male volunteers (1218.4) (U06-3414)

10. Iovino M, Rose P, Ring A, Zander K, Graefe-Mody EU. Relative bioavailability of BI 1356 and glyburide after concomitant administration of multiple oral doses of BI 1356 5 mg once daily and a single oral dose of glyburide 1.75 mg compared with the bioavailability of BI 1356 and glyburide after each treatment given alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, two-way crossover study of phase I) (1218.30) (U09-1247-01)
11. Sennewald R, Jungnik A, Graefe-Mody U, Herbach K, Ring A. Relative bioavailability of both BI 1356 and pioglitazone after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 10 mg qd alone and pioglitazone 45 mg qd alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, two-way crossover study) (1218.13) (U07-1996)
12. Iovino M, Brand T, Graefe-Mody U, Newman J, Ring A. Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) after co administration with multiple oral doses of ritonavir (200 mg bid for 3 days) compared to the bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) alone in healthy male volunteers (1218.31) (U09-1077-01)
13. Iovino M, Giessmann T, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open-label, 2-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of rifampicin on the multiple-dose pharmacokinetics of linagliptin (1218.67) (U10-1328-01)
14. Sennewald R, Hanrieder K, Brand T, Friedrich C, Ring A, Withopf B. Relative bioavailability of digoxin after co-administration of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) and multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) alone in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, two-way crossover clinical phase I study) (1218.29) (U09-1618-01)
15. Graefe-Mody EU, Iovino M, Stangier J, Brand T, Ring A, Gaebler D, Withopf B. Relative bioavailability of a single oral dose of warfarin (10 mg qd) after co administration with multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of a single oral dose of warfarin (10 mg qd) alone in healthy male volunteers (an open label, two periods, fixed-sequence, clinical phase I study) (1218.28) (U09-1674-04)
16. Graefe-Mody U, Staehle H, Huettner S, Ritzhaupt A. The effect of multiple oral doses of BI 1356 BS as tablets once daily for six days on the pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple oral doses of 40 mg simvastatin given once daily for 20 days and on the pharmacokinetics of its metabolite. (1218.9) (U06-1584)
17. Iovino M, Port A, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open, two-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 1356 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel (1218.44) (U09-1393-01)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

18. Staehle H, Ritzhaupt A, Huettner S, Jungnik A, Graefe-Mody U. Relative bioavailability of 1 mg and 10 mg BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) reconstituted with 0.1% tartaric acid compared to 1 mg and 10 mg BI 1356 BS as tablets as single oral administration in healthy male volunteers (separately at each dose level) including the influence of food (standardised high fat breakfast) on the bioavailability of 10 mg BI 1356 BS as tablet in a single dose, open-label, randomised, two-way (1 mg) and three-way (10 mg) crossover trial. (1218.8) (U06-1316)
19. Ring A, Iovino M, Waldhauser L, Giessmann T, Graefe-Mody EU. Relative Bioavailability of a 5 mg BI 1356 tablet administered with and without food to healthy male and female subjects in an open, randomised, single-dose, two-way crossover, phase I trial (1218.34) (U09-1628-03)
20. Janumet 50 mg/850 mg film-coated tablets, Janumet 50 mg/1.000 mg film-coated tablets (Merck Sharp & Dohme) (summary of product characteristics, 16 July 2008; manufacturing authorisation holder responsible for batch release; conditions of the marketing authorisation; labelling and package leaflet). 2008. (R10-5342)
21. Bader R, Benirschke G, Viertel B. BI 1356 BS: Study of fertility and early development to implantations in rats by oral administration, gavage (U06-2047)
22. Bader R, Benirschke G, Viertel B. BI 1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration - Non GLP (U05-2124)
23. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration (U06-1637)
24. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Colbatzky F, Viertel B. BI 1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration (U05-2449)
25. Bader R, Colbatzky F, Fuchs H, Withopf B, Benirschke G, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration (U06-1200)
26. Schreiner G, Krzykalla V, Nolte T, Bader R, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage (U07-1558)
27. Lionetti D, Ring A, Glund S, Whiting G. An open label, Phase I trial to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Linagliptin (BI 1356) 5 mg after single and multiple oral administration to patients with Type 2 diabetes mellitus of African American origin for 7 days (1218.55) (U11-3076-01)
28. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Klumpp M, Remaud G. Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

October 2010. (U10-2386-01)

29. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, Braga C. BI 1356 (Linagliptin) and Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010. (U10-2448-01)
30. Binder R, Runge F, Blech S. Metabolite pattern and excretion of [¹⁴C]BI 1356 in milk after oral administration to lactating rats (U08-1929-01)
31. Friedrich C, Herbach K, Prechtel K, Meinicke T. 2.7 Clinical Summary of Safety, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg. May 2011. (U11-1293-01)
32. Tadayon M. In vitro selectivity profiling of the DPP-IV inhibitor BI 1356 versus human protease panel (U06-1338)
33. Uhlig-Laske B, Jordan D, Bhattacharya S, Friedrich C, Gallwitz B. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaem (interim) (1218.20) (U10-1465-01)
34. Johansen OE, Neubacher D. A pre-specified meta-analysis to assess the cardiovascular risk during treatment with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control (U10-1736-01)
35. Giessmann T, Koeppen M, Metzmann K, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 1000 mg metformin fixed-dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 1000 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2278-01)
36. Mahendranathan L, Dieterich S, Buschke S, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 500 mg metformin fixed dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 500 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2276-01)
37. Port A, Dieterich S, Buschke S, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 850 mg metformin fixed dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 850 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2303-01)
38. Jungnik A, Randkofer B, Metzmann K, Ring A. Relative bioavailability of a 2.5 mg linagliptin+1000 mg metformin fixed dose combination tablet administered with and

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

without food to healthy male and female subjects in an open, randomised, single-dose, two-way crossover, Phase I trial. August 2010. (U10-2236-01)

39. Graefe-Mody U, Dieterich S, Ring A, Luik G, Feifel U. Bioavailability of BI 1356 after single oral administration of 5 mg BI 1356 given as tablet formulation TF IIb relative to tablet formulation TF II and tablet formulation iFF in healthy male volunteers (an open label, randomised, single-dose, three-way crossover (1218.25) (U07-2003)
40. Heise T, Graefe-Mody EU, Huettner S, Ring A, Trommehauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11 (8), 786 - 794 (2009) (P09-09363)
41. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommehauser D, Heise T. Assessment of dose proportionality of different dose strengths of BI 1356 tablets after oral administration to healthy male and female volunteers in an open, randomised, multiple-dose, three-period crossover, phase I trial (1218.33) (U10-1139-01)
42. Friedrich C, Herbach K, Prechtel K, Meinicke T. 2.7 Clinical Summary of Efficacy, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg. May 2011. (U11-1293-01)
43. Jungnik A, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Huettner S. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising doses (0.5 mg to 10 mg) of BI 1356 as formulation for intravenous administration in healthy male volunteers. A randomised, single-blind, placebo-controlled trial, including a cross over (1218.10) (U07-1800-01)
44. Huettner S, Waldhauser L, Graefe-Mody EU, Ring A, Lier JJ van. Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 10 mg [¹⁴C] BI 1356 BS administered orally compared to 5 mg [¹⁴C] BI 1356 BS administered intravenously in healthy male volunteers in an open label, single-dose and parallel study design. (1218.7) (U08-1363-01)
45. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommehauser D, Heise T. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising oral doses (1, 2.5, 5, and 10 mg q.d. for 12 days) of BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) in patients with type 2 diabetes (randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups (1218.2). March 2006. (U06-1139)
46. Halabi A, Ring A, Holbrook JA, Friedrich C, Port A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single and multiple 5 mg doses of BI 1356 tablets in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open, parallel-group trial (1218.26) (U10-1467-02)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

47. Retlich S, Friedrich Ch, Graefe-Mody U, Staab A. Population pharmacokinetic analysis to investigate the impact of covariates on the pharmacokinetics of BI 1356 using combined data of studies 1218.2, 1218.3, 1218.5 and 1218.6 (U10-1535-01)
48. Ring A, Cinca R, Waldhauser L, Rose P, Graefe-Mody EU. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 1356 5 mg once daily in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child Pugh classification A-C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel group study of phase I) (1218.27) (U10-1219-01)
49. Friedrich C, Herbach K, Zander K. 2-7-Clinical Summary: Linagliptin (BI 1356) film-coated tablet 5 mg. Type II diabetes mellitus. Jun 2, 2010. (U10-1864-01)
50. Zeng P, Ring A, Friedrich C. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of 5 mg BI 1356 in healthy Chinese volunteers (1218.58) (U10-3113-02)
51. Hayashi N, Sarashina A, Taniguchi A, Hata A. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising oral doses (1 to 10 mg) and multiple rising oral doses (2.5 to 10 mg once daily for 12 days) of BI 1356 BS in healthy male volunteers (a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (1218.11) (U07-3116)
52. Schumann D. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS). 1218.P1. June 2010 (U10-1607-01)
53. Priestestersbach R, Schmidbauer SM, Stierstorfer B, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, Braga C. BI 1356 BS (linagliptin) and Metformin: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. October 2010. (U10-1492-01)
54. Rafeiro E, Whiting G, Toorawa R, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group efficacy and safety study of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control. March 2011 (U11-3093-01)
55. Hughes N, Schreiner G, Withopf B, Runge F, Fuchs H, Finn P, Thomas GD, Fish LE. BI 1356 BS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. Mar 8, 2010. (U10-1500-01)
56. Webley L, Thomas GD, Schreiner G, Runge F, Fuchs H, Woo-Chang Son. BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks. Mar 9, 2010. (U10-1502-01)
57. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. Diabetologia 2002, 45:1509-1514. (R10-4318)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

