

Ref.: MT2349692/24

Reg. ISP. N° F-25185/24

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

**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
TRAYENTA DUO 2,5/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

TRAYENTA DUO

LINAGLIPTINA/METFORMINA

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: De acuerdo a lo autorizado en el respectivo registro sanitario.

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 complementario de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes. [4]

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. [5]

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 quienes, con la insulina y metformina solas, no logran el control glucémico adecuado. [6]

POSOLOGÍA Y 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 ó 2,5/1000 mg 2 veces por día. [2]

La dosis debe individualizarse con base en el régimen actual del paciente, su efectividad y tolerabilidad. La dosis máxima diaria recomendada de **TRAYENTA DUO** es de 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina. (véase la Tabla 1 para acceder a información posológica adicional).

Ref.: MT2349692/24

Reg. ISP. N° F-25185/24

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

TRAYENTA DUO debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con la metformina.

Para pacientes actualmente no tratados con metformina

Para 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.

Para pacientes en los que no se logra un control adecuado con la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina

Para pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola, la dosis inicial de **TRAYENTA DUO** debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) más la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Para pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina

En los pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina a la combinación de dosis fijas, **TRAYENTA DUO** debe iniciarse en un nivel que aporte la dosis de linagliptina y de metformina que el paciente ya estaba recibiendo.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la terapia combinada doble con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea

La dosis de **TRAYENTA DUO** debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando **TRAYENTA DUO** se usa en combinación con una sulfonilurea, se puede indicar una dosis más baja de la sulfonilurea, para reducir el riesgo de hipoglucemia (véase la sección “Advertencias y Precauciones Especiales”).

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la terapia combinada doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de **TRAYENTA DUO** debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando **TRAYENTA DUO** se usa en combinación con insulina, se puede indicar una dosis más baja de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia (véase la sección “Advertencias y Precauciones Especiales”).

Para las diferentes dosis 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 ó 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Dosis perdida

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.

Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso deberá omitir la dosis olvidada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes,
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal severa ($CrCl < 30$ mL/min o $TFGe < 30$ mL/min/1,73m²)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Ref.: MT2349692/24

Reg. ISP. N° F-25185/24

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

- Enfermedad que pueda causar hipoxia tisular (en especial enfermedad aguda o empeoramiento de enfermedad crónica) como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto al miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda
- Alcoholismo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

TRAYENTA DUO no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Pancreatitis

Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que recibieron linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de **TRAYENTA DUO**.

Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del 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, 7-9]

Se sabe que las sulfonilureas son causantes de hipoglucemia; por lo tanto, se recomienda tomar precauciones cuando **TRAYENTA DUO** se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Se puede considerar disminuir la dosis de la sulfonilurea.

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

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en condiciones normales de uso, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol. [10]

Acidosis láctica [11]

La acidosis láctica una complicación metabólica muy rara 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.

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

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, 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 (véase también la sección “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 “Pacientes con insuficiencia renal” e “Interacciones”).

Función renal:

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección “Pacientes con insuficiencia renal”. **TRAYENTA DUO** está contraindicado en pacientes con TFG <30 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”).

Intervención quirúrgica

La metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. [7]

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. [12]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Vitamina B12

El riesgo de bajos niveles de vitamina B12 aumenta con el incremento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento, y/o en los pacientes con factores de riesgo que se sabe provocan la deficiencia de la vitamina B12. En caso de sospecha de deficiencia de la vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se deben monitorear los niveles séricos de vitamina B12. El monitoreo periódico de la vitamina B12 puede ser necesario en los pacientes con factores de riesgo para la deficiencia de la vitamina B12. El tratamiento con metformina debe continuarse siempre que sea tolerado y no esté contraindicado y se administre tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de la vitamina B12 conforme a las guías clínicas actuales. [13]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas realizados con **TRAYENTA DUO** o sus componentes individuales. Los estudios preclínicos de reproducción realizados en ratas preñadas con los productos combinados en **TRAYENTA DUO** no indicaron ningún efecto teratogénico que fuera atribuido a la coadministración de linagliptina y metformina. [14,15]

Los datos disponibles sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. [16-21]

Los datos disponibles sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas son limitados. La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día, asociada con valores equivalentes a 4 veces la exposición en humanos. Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la exposición humana), se observó teratogenicidad de la metformina en las ratas. [14]

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **TRAYENTA DUO** durante el embarazo.

Cuando la paciente tiene planes de quedar embarazada, y durante el embarazo, la diabetes no debe tratarse con **TRAYENTA DUO** sino que debe usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales, a fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con la presencia de niveles anormales de glucosa en sangre. [22]

Lactancia

No se han realizado estudios en animales en período de lactancia con la combinación de metformina y linagliptina. Los estudios preclínicos efectuados con los principios activos en forma individual han demostrado que tanto la metformina como la linagliptina se excretan en la leche en las ratas en período de lactancia. [7,23] La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. [24]. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana. **TRAYENTA DUO** no debe utilizarse durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de **TRAYENTA DUO** en la fertilidad en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso de la linagliptina sobre la fertilidad en los estudios preclínicos hasta la dosis más alta estudiada, que fue de 240 mg/kg/día (> 900 veces la exposición humana). [20]

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y USO DE MAQUINARIAS

No se han llevado a cabo estudios en torno al efecto de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Pacientes pediátricos

En un estudio clínico no se comprobó la eficacia de la linagliptina en los pacientes pediátricos de 10 a 17 años (véase la sección “Estudios clínicos”). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento de niños y adolescentes con **TRAYENTA DUO**. No se ha estudiado la linagliptina en pacientes pediátricos menores de 10 años. [25]

Pacientes geriátricos

Como la metformina se elimina por vía renal, y el paciente geriátrico muestra una tendencia al deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con **TRAYENTA DUO** (véase la sección “Advertencias y Precauciones Especiales”). [7]

Pacientes con insuficiencia renal [11]

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 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal^a

TFGe mL/min	Metformina	Linagliptina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg ^a . 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 ^a . 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.

^a 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Pacientes con insuficiencia hepática**

TRAYENTA DUO está contraindicado para los pacientes con insuficiencia hepática debido a la presencia de metformina (ver Contraindicaciones). [7]

INTERACCIONES**Interacciones farmacocinéticas****Generales**

La coadministración de varias dosis de linagliptina (10 mg, una vez al día) y metformina (850 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos. [26]

No se han hecho estudios de interacción medicamentosa farmacocinética con **TRAYENTA DUO**, sin embargo, sí se han hecho esos estudios con los principios activos de **TRAYENTA DUO**, linagliptina y metformina en forma individual.

Linagliptina***Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas***

La linagliptina inhibidor débilmente competitivo, y con un mecanismo de acción entre débil y moderado, de la isoenzima CYP3A4 del citocromo CYP, pero no inhibe otras isoenzimas del CYP. No es un inductor de las isoenzimas del CYP.

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

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente significativas provocadas por la administración conjunta de fármacos es bajo. No se observaron interacciones clínicamente significativas que requieran de un ajuste de dosis.

La linagliptina no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina y anticonceptivos orales, lo que indica evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glucoproteína 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 linagliptina o metformina en voluntarios sanos. Por lo tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por TCO. [26]

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

Sulfonilureas: La farmacocinética en estado de equilibrio dinámico de 5 mg de linagliptina no se modificó con la coadministración de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) junto con varias dosis orales de linagliptina 5 mg. Sin embargo, hubo una reducción clínicamente no significativa del 14% tanto en el ABC como en la C_{max} de glibenclamida. 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 esperan interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida y glimepirida), las cuales son eliminadas principalmente por la CYP2C9, como la glibenclamida. [27]

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 tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de linagliptina o pioglitazona o en los metabolitos activos de la pioglitazona, lo que indica que la linagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C8 *in vivo*, y justifica la conclusión de que la inhibición *in vivo* de la CYP3A4 por la linagliptina es insignificante. [28]

Ritonavir: Se hizo un estudio para evaluar el efecto de ritonavir, un potente inhibidor de glucoproteína P y de 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 ABC y la C_{max} de la linagliptina alrededor de 2 y 3 veces respectivamente. La simulación de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado de equilibrio con y sin ritonavir indicó que el aumento durante la exposición no está relacionado con un aumento en la acumulación. Estos cambios de la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no se espera que produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glucoproteína P / CYP3A4, y no requiere de ajuste de la dosis. [29]

Rifampicina: Se hizo un estudio para evaluar el efecto de rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P y CYP3A4, en la farmacocinética de 5 mg de linagliptina. El resultado de la coadministración múltiple de linagliptina y rifampicina condujo a una reducción del 39,6% y del 43,8% del ABC y C_{max} en estado de equilibrio dinámico y un descenso de alrededor de un 30% en la inhibición de la DPP-4 en el valle. Por lo tanto, se espera que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la glucoproteína P sea clínicamente eficaz, si bien es posible que no se logre una eficacia completa. [30]

Digoxina: La coadministración de múltiples dosis diarias de 5 mg de linagliptina y múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina no tuvo efecto en 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*. [31]

Warfarina: Múltiples dosis diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S (-) o R (+), sustrato de CYP2C9, lo que indica que la linagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. [32]

Simvastatina: Múltiples dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supraterapéuticas) tuvo un efecto mínimo en la farmacocinética en estado de equilibrio dinámico de la simvastatina como sustrato sensible de CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de administrar 10 mg de linagliptina en forma concomitante con 40 mg de simvastatina a diario durante 6 días, el ABC plasmática de simvastatina aumentó un 34%, y la C_{max} plasmática un 10%. Por lo tanto, se considera que la linagliptina es un inhibidor débil del metabolismo mediado por CYP3A4 y no se considera necesario un ajuste de dosis de las sustancias coadministradas metabolizadas por CYP3A4. [33]

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

Anticonceptivos orales: La administración junto con 5 mg de linagliptina no modificó la farmacocinética en estado de equilibrio dinámico de levonorgestrel ni de etinilestradiol. [34]

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente un 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 con o sin alimentos. [35,36]

Metformina [11]**Uso concomitante no recomendado**Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de **TRAYENTA DUO** 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 (véase las secciones “Pacientes con insuficiencia renal” 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 [37]:

- 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.
- 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de 2,5 mg de linagliptina administrada dos veces al día (o la dosis bioequivalente de 5 mg una vez al día) más metformina en más de 6.800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Se trató a más de 1.800 pacientes en estudios controlados con placebo administrándoles la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o la dosis bioequivalente de 5 mg, una vez al día) combinada con metformina durante $\geq 12 / 24$ semanas.

En el análisis agrupado de estudios controlados con placebo, la incidencia total de eventos adversos (EAs) en los pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la de los tratados con linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3% y 49,0%). La interrupción del tratamiento debido a los EAs fue comparable en los pacientes que recibieron placebo y metformina y en los que recibieron linagliptina y metformina (3,8% y 2,9%). [38]

Debido al impacto del tratamiento de base en los EA (por ejemplo, en la hipoglucemia), los eventos adversos fueron analizados y representados según los regímenes de tratamiento respectivos, terapia de adición de metformina y terapia de adición de metformina más una sulfonilurea.

Los estudios controlados con placebo incluyeron 7 estudios en los que se administró linagliptina como complemento de metformina, y 1 en el que se administró linagliptina como complemento de metformina + sulfonilurea.

Listado de reacciones adversas

En la lista 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.

Infecciones e infestaciones**Nasofaringitis**^{1;3}

¹ Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia. [39]

³ Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).

Trastornos del sistema inmunológico**Hipersensibilidad**^{1;3}**Angioedema**⁴ [40]**Urticaria**^{2;4} [40]

¹ Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia. [39]

² Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional. [7]

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.

Trastornos del metabolismo y la nutrición**Acidosis láctica**²**Disminución/Deficiencia de la vitamina B₁₂**²

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

Hipoglucemia (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea)

² Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional. [7]

Trastornos del sistema nervioso

Alteración del gusto ²

² Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional. [7]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos ^{1; 3}

¹ Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia. [39]

³ Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).

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 [41]

² Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional. [7]

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.

* 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.

Trastornos hepato biliares

Resultado anormal en la prueba de función hepática ²

Hepatitis ²

² Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional. [7]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito ^{3; 5}

Eritema ²

Exantema ⁴ [42]

Penfigoide ampolloso ^{4; §} [12]

² Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional. [7]

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.

§ Véase también el estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) a continuación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Exploraciones complementarias**Aumento de la lipasa ^{3; †}Aumento de la amilasa ^Ψ³ Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).[†] Sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite normal superior. [43]^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. [44]

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

Reacciones adversas de la combinación linagliptina y metformina con una sulfonilurea (SU):

Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea, se informó hipoglucemia como el EA más común (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9% vs 16,0% en el grupo placebo) y se identificó como una reacción adversa adicional en esas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia se clasificó como severo (que requirieran asistencia).

Reacciones adversas reportadas cuando se combinaron linagliptina y metformina con insulina:

Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con insulina, se informó hipoglucemia como el EA más común, pero ocurrió en proporción comparable cuando se administró placebo y metformina combinados con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29.5% vs 30.9% en el grupo placebo más metformina más insulina) con una baja proporción de episodios severos (que requirieran asistencia) (1.5% vs 0.9%). [45]

Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) [46]

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal 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 estándar conforme a las normas regionales para abordar la HbA1c 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 el 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en el 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.

Ref.: MT2349692/24

Reg. ISP. N° F-25185/24

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

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 el 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ninguno de los que recibieron placebo.

SOBREDOSIS

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados 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 de hasta 85 gramos, aunque se observó acidosis láctica en esas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede conducir a la aparición de un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. [7]

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, se recomienda aplicar las medidas usuales de soporte, por ejemplo, eliminar del tracto gastrointestinal el material no absorbido, realizar monitoreo clínico e instituir las medidas clínicas según sea necesario. La hemodiálisis es el método más eficaz para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD11.

Modo de acción

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que está involucrada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón tipo 1, 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 basal bajo durante el día, y aumenta inmediatamente después de la ingesta de comida. La GLP-1 y la 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. Además, la GLP-1 disminuye la secreción de glucagón de las células pancreáticas alfa, con lo que disminuye la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une de manera muy efectiva a la DPP-4 en forma reversible y así aumenta la concentración sostenida de las hormonas incretinas y la prolongación del nivel activo de las mismas. La linagliptina 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. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad >10000 veces frente a la actividad de DPP-8 o DPP-9 in vitro. [47]

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

El clorhidrato de metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos que disminuye los valores de glucosa plasmática basales y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no causa hipoglucemia.

El clorhidrato de metformina puede actuar por medio de tres mecanismos:

- (1) disminución de la producción de glucosa hepática mediante inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis
- (2) en los músculos, aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de la glucosa periférica; y
- (3) retardo de la absorción intestinal de glucosa.

El clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno actuando en la glucógeno-sintetasa.

El clorhidrato de metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa (*glucose transporters*, GLUTs) de membrana conocidos hasta la fecha.

En humanos, independientemente de su acción en la glucemia, el clorhidrato de metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado en dosis terapéuticas en estudios controlados a mediano y a largo plazo: el clorhidrato de metformina disminuye los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.[7]

Estudios clínicos

La linagliptina como complemento del tratamiento con metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina combinada con metformina en pacientes con un control glucémico insuficiente con monoterapia de metformina en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas.

La linagliptina agregada a la metformina brindó mejorías significativas en el valor de HbA1c (cambio -0,64% en comparación al placebo) desde un valor basal medio de HbA1c de 8%. Linagliptina también mostró mejorías significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -21,1 mg/dL (-1,2 mmol/L), y de glucosa postprandial a las 2 horas (GPP) en -67,1 mg/dL (-3,7 mmol/L) en comparación al placebo, así como una mayor cantidad de pacientes lograron un valor objetivo de HbA1c < 7,0% (28,3% en linagliptina vs 11,4% en placebo). La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso no mostró diferencias significativas entre los grupos. [1]

En un estudio factorial, controlado con placebo, de 24 semanas, de tratamiento inicial, la administración de linagliptina de 2,5 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg ó 1000 mg dos veces al día) brindó mejoras significativas en los parámetros de glucemia en comparación con cualquiera de dichos fármacos administrados como monoterapia, resumido en la Tabla 2 (media basal de HbA1c 8,65 %).

Tabla 2: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) respecto de linagliptina y metformina, solas y en combinación, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un control insuficiente con dieta y ejercicio

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

	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 ^a + metformina 1000 mg, 2 veces/día
HbA1c (%)						
Cantidad 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
Cambios desde el nivel basal (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)	-0,8 (-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 alcanzaron HbA1c <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
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
Nivel basal (media)	203	195	191	199	191	196
Cambios desde el nivel basal (media ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia con placebo (media ajustada) (95% IC)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

^a Dosis diaria total de linagliptina corresponde a 5 mg.

Las disminuciones medias de HbA1c respecto del nivel basal en general fueron mayores en los pacientes con valores basales más elevados de HbA1c. En términos generales, los efectos en los lípidos plasmáticos fueron neutros. La disminución del peso corporal 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 nivel basal en los que recibieron linagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1%, y linagliptina 2,5 mg más metformina dos veces por día, 1,4%).

Además, este estudio incluyó pacientes (n=66) con hiperglucemia más severa (HbA1c inicial $\geq 11\%$) quienes fueron tratados con un régimen de diseño abierto de dos tomas diarias de linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg dos veces al día. En este grupo de pacientes, el valor basal medio de HbA1c era 11,8% y la GPA media, 261,8 mg/dl (14,5 mmol/L). Se observó una disminución respecto del nivel basal medio de -3,74% en HbA1c (n=48), y de -81,2 mg/dL (-4,5 mmol/L) en GPA (n=41) en los pacientes que completaron el estudio de 24 semanas sin tratamiento de rescate (n=48).

En el análisis de última observación trasladada a futuro (*last observation carried forward*, LOCF), en el que se incluyeron todos los pacientes con mediciones del criterio de valoración primario (n = 65) en la última observación sin terapia de rescate, los cambios respecto del nivel basal fueron -3,19 % para HbA1c y -73,6 mg/dl (-4,1 mmol/L) para 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 dos veces al día frente a 5 mg administrados una vez al día con metformina en pacientes con control glucémico insuficiente con monoterapia de metformina en un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración. La linagliptina (2,5 mg, dos veces al día y 5 mg, una vez al día) sumada a la metformina brindó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparada 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 disminución significativa de HbA1c de -0,80 % (respecto al valor basal de 7,98 %), y de -0,74 (respecto al 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 de los que recibieron el placebo (2,2% linagliptina 2,5 mg, dos veces al día, 0,9% linagliptina 5 mg, una vez al día, y 2,3% con placebo). El peso corporal no mostró diferencias significativas entre los grupos. [48]

La linagliptina como complemento del tratamiento combinado de metformina y sulfonilurea

Se hizo un estudio controlado con placebo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la linagliptina 5 mg en comparación con placebo en pacientes que no lograron un control suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina mejoró significativamente los valores de HbA1c (-0,62% de cambio comparado al placebo) respecto a una media basal de 8,14%.

La linagliptina también mostró mejoras significativas en los pacientes que lograron un valor objetivo de HbA1c < 7,0% (31,2% de linagliptina vs 9,2% de placebo), y también una disminución de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -12,7 mg/dL (-0,7 mmol/L) comparado al placebo. El peso corporal no mostró diferencias significativas entre los grupos. [4]

Linagliptina como complemento de un tratamiento combinado de metformina y empagliflozina

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

En subgrupos preespecificados de pacientes con un nivel basal de HbA1c de 8,5% o más (n=66 y n=42 pacientes tratados con metformina más empagliflozina 10 mg ó 25 mg, respectivamente), la media ajustada de reducciones 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 la adición de placebo) y -1,16% (p=0,0046 para la diferencia respecto a la adición de placebo), respectivamente. [5]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*****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 (5 mg una vez al día) agregado a insulina con o sin metformina. El 83% de los pacientes estaban tomando metformina en combinación con insulina en este estudio. Linagliptina en combinación con metformina más insulina brindó mejoras significativas en HbA1c en este subgrupo con una media ajustada de cambio respecto del nivel basal de -0,68 (IC: -0,78; -0,57) (media de HbA1c basal de 8,28 %) en comparación con el placebo en combinación con metformina más insulina. No hubo ningún cambio significativo respecto del nivel basal en el peso corporal en ninguno de los grupos. [6]

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

En un estudio en el cual se comparó la eficacia y la seguridad de la incorporación de linagliptina 5 mg o glimepirida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con la monoterapia de metformina, la linagliptina fue similar a la glimepirida en lo que se refiere a la reducción de los valores de HbA1c, con una diferencia media entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y la semana 104 para linagliptina en comparación con la glimepirida de + 0,20 %.

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

Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una disminución media significativa del nivel basal del peso corporal comparado con un aumento significativo del peso en los pacientes que recibieron glimepirida (-1,39 frente vs + 1,29 kg). [49]

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. La 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, respecto a un valor basal medio de HbA1c de 7.8%. Linagliptina también demostró mejoras significativas en GPA de -20.7mg/dL (95% de IC: -30.2; -11.2; $p < 0.0001$) comparado con placebo (-1.1 mmol/L). El peso corporal no difirió de manera significativa entre los grupos. En general, la incidencia de hipoglucemia 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 hipoglucemia también fueron comparables en una base de 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 una base de sulfonilurea con o sin metformina, se reportó hipoglucemia en una mayor proporción de pacientes tratados con linagliptina (24 de 82 pacientes, 29.3%) comparando con placebo (7 de 42 pacientes, 16.7%). No hubo diferencia entre linagliptina y placebo en eventos hipoglucémicos severos. [50]

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

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, la linagliptina en combinación con metformina más insulina suministró mejorías significativas en los parámetros de HbA1c con una media ajustada de cambio respecto del nivel basal de -0,81 (IC: -1,01; -0,61) (media de HbA1c basal, 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% con linagliptina en combinación con metformina más insulina vs 39,8% con placebo combinado con metformina más insulina). [6]

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 DMT2 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 $< 7,0$ %. [51]

Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) [46]

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 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 HbA1c, y los factores de riesgo cardiovasculares y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó 1211 (17,4%) de pacientes de > 75 años 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 m², 28% con una TFGe ≥ 30 a < 45 mL/min/1,73 m² y 15% con una TFGe < 30 mL/min/1,73 m². La HbA1c 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 3 y Figura 1). 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 4).

Tabla 3 Episodios cardiovasculares graves (MACE) y eventos renales por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

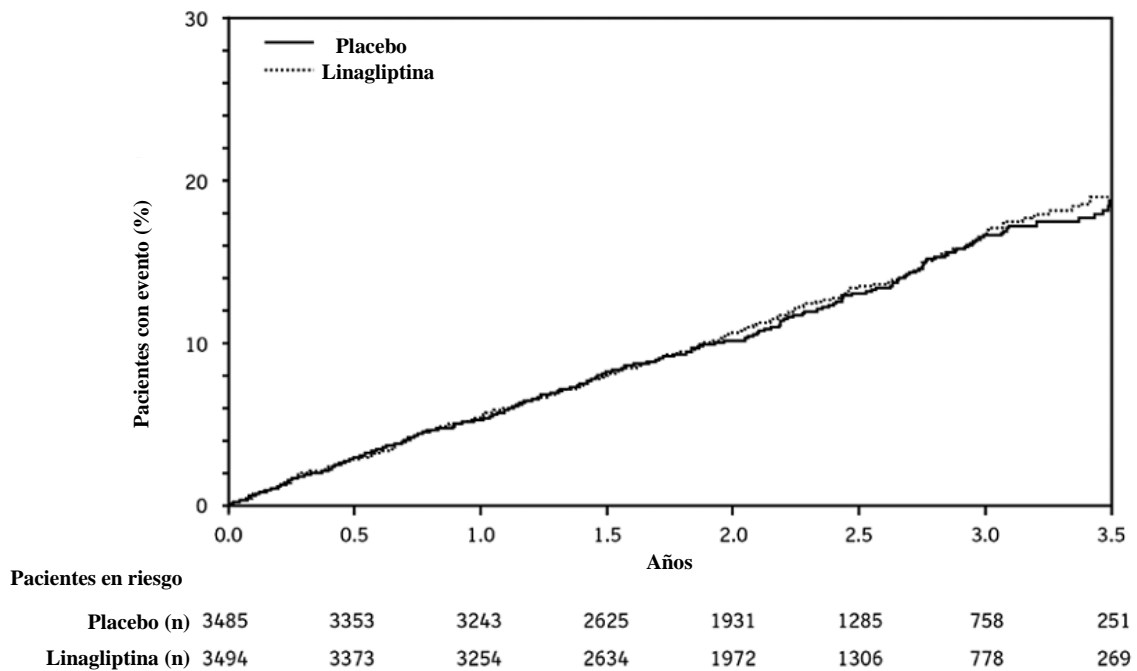
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos
	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP ^a	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP ^a	(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) ^b
Renal secundario combinado (muerte renal, enfermedad renal terminal, disminución sostenida de la TFGe del 40%)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

^a AP = años-paciente

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

Figura 1 Tiempo hasta la primera aparición de 3P-MACE en el estudio CARMELINA



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

Tabla 4 Hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos (IC 95%)
	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP ^a	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP ^a	
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)

^a AP = años-paciente

En los análisis para determinar la progresión de albuminuria (cambio de normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o de microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgos 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 $\geq 50\%$, 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) [44]

CAROLINA es un estudio aleatorizado que se llevó a cabo con 6033 pacientes con diabetes tipo 2 con 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 5) en comparación con la glimepirida. Los resultados fueron consistentes para los pacientes tratados con metformina o sin ella.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRAYENTA DUO 2,5/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1-4 mg)		HR (IC 95%)
	Cant. De participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP ^a	Cant. de participantes (%)	Tasa de incidencia por 1000 AP ^a	
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) ^b

^a AP = años-paciente

^b 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 ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$) 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%).

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.

Población pediátrica [25]

Se ha estudiado la eficacia y la seguridad clínicas de la empagliflozina 10 mg, con un posible aumento de la dosis a 25 mg, o la linagliptina 5 mg una vez al día en niños y adolescentes de 10 a 17 años con DMT2 en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos (DINAMO) durante 26 semanas, con un período de extensión de seguridad del tratamiento activo doble ciego de hasta 52 semanas.

Un total de 157 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina (10 mg o 25 mg; N = 52), linagliptina (N = 52) o placebo (N = 53). Los tratamientos de base como complemento de la dieta y el ejercicio incluyeron metformina (51 %), una combinación de metformina e insulina (40,1 %), insulina (3,2 %), o ninguno (5,7 %). La HbA_{1c} media fue de 8,03 % en el nivel basal.

La población de pacientes del estudio estuvo compuesta por un 38,2 % de hombres y un 61,8 % de mujeres con una media de edad de 14,5 años (intervalo: 10-17 años); 51,6 % tenían 15 años o más. El 49,7 % de la población del estudio era de raza blanca, el 5,7 % eran asiáticos y el 31,2 %, de raza negra/afroamericanos. La media del IMC fue de 36,04 kg/m², y la media del peso corporal fue de 99,92 kg. En el estudio DINAMO, solo se incluyeron pacientes con una TFGe de ≥ 60 ml/min/1,73 m².

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

El criterio de valoración primario del estudio fue el cambio en el valor de HbA_{1c} respecto del nivel basal al cabo de 26 semanas, independientemente del tratamiento de rescate o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con linagliptina 5 mg no brindó mejoras significativas en la HbA_{1c}. La diferencia entre los tratamientos de la media ajustada de cambio en términos de HbA_{1c} entre la linagliptina y el placebo fue -0,34 % (IC 95 % -0,99, 0,30; p=0,2935). La media ajustada de cambio en términos de HbA_{1c} desde el nivel basal fue 0,33 % en los pacientes tratados con linagliptina y 0,68 % en los pacientes tratados con placebo.

En general, el perfil de seguridad de la linagliptina fue similar al observado en la población adulta.

Farmacocinética

Los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de **TRAYENTA DUO** (linagliptina / clorhidrato de metformina) son bioequivalentes con la coadministración de comprimidos individuales de linagliptina y clorhidrato de metformina. [52-54]

La administración de **TRAYENTA DUO** 2,5/1000 mg con los alimentos no produjo ningún cambio en la exposición total de linagliptina. Con la metformina no hubo cambios en el ABC, sin embargo, la concentración sérica media máxima de metformina disminuyó el 18% cuando se administró con alimentos. Se observó una demora de 2 horas en la concentración sérica máxima respecto de la metformina en estado postprandial. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos. [55]

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

Linagliptina

La farmacocinética de la linagliptina ha sido ampliamente caracterizada en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Después de la administración oral de 5 mg a voluntarios sanos o pacientes, la linagliptina se absorbió rápidamente, con una concentración plasmática máxima (mediana de T_{max}) presente a 1,5 horas posterior a la dosis. [58]

La concentración plasmática de linagliptina disminuye de una manera bifásica, 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 DPP-4 y no contribuye a la acumulación del fármaco. La vida media efectiva para la acumulación de linagliptina, según lo determinado de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina es de aproximadamente 12 horas [59]. Tras la administración de una dosis al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico de linagliptina de 5 mg se alcanzaron con la tercera dosis.

El ABC plasmática de linagliptina aumentó aproximadamente un 33% después de administrar la dosis de 5 mg en estado de equilibrio dinámico comparada con la primera dosis [60]. Los coeficientes de variación individuales e interindividuales para el ABC de linagliptina fueron bajos (12,6 % y 28,5 %, respectivamente) [58].

El ABC plasmática de linagliptina evidenció un incremento que no fue proporcional a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue, en general, similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. [61]

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

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de alrededor del 30% [62]. Dado que la coadministración de la linagliptina junto con alimentos con un alto contenido de grasa no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, la linagliptina puede administrarse 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 potente inhibidor de la glucoproteína P y del CYP3A4, incrementó por un factor de 2,0 la exposición (ABC), y la coadministración múltiple de linagliptina con rifampicina, un potente inductor de glucoproteína P y del CYP3A, condujo a una reducción de aproximadamente el 40% del ABC de la linagliptina en estado de equilibrio dinámico, presumiblemente aumentando / disminuyendo la biodisponibilidad de la linagliptina por inhibición / inducción de la glucoproteína P [29,30].

Distribución

Como resultado de la unión a los tejidos, el volumen de distribución aparente medio en estado de equilibrio dinámico después de una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye extensamente a los tejidos [62]. La unión de linagliptina a las proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración y disminuye en 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 aumento de la 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 fuera de la DPP-4, con lo cual un 20 al 30% estuvo libre en plasma.

Biotransformación

Después de la administración oral de una dosis de 10 mg de [¹⁴C] linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excretó en la orina. El metabolismo desempeña un rol secundario en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal con exposición relativa de 13,3% de linagliptina en estado de equilibrio dinámico, que se determinó como farmacológicamente inactivo y, por lo tanto, no contribuye a la acción inhibitoria de la DPP-4 en plasma de la linagliptina. [63,64]

Excreción

Después de la administración oral de una dosis de [¹⁴C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada fue eliminada por las heces (80%) u orina (5%) dentro de los 4 días subsiguientes a la administración [38]. La depuración renal en estado de equilibrio dinámico fue de aproximadamente 70 mL/min. [63]

Poblaciones específicas***Insuficiencia renal***

Se hizo un estudio abierto de múltiples dosis para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal crónica comparado con un control de sujetos sanos. El estudio incluyó 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), así como pacientes con ERT con hemodiálisis. Además, pacientes con DMT2 e insuficiencia renal severa (<30 mL/min) se compararon con pacientes con DMT 2 con función renal normal.

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

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

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

Bajo condiciones de estado de 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 exposición a la linagliptina aumentó en grado moderado aproximadamente 1,7 en comparación con el control.

La exposición en pacientes con DMT2 e insuficiencia renal grave mostraron un incremento de alrededor de 1,4 en comparación a la de los pacientes con DMT2 y función renal normal. Las predicciones en estado de equilibrio para el ABC de la linagliptina en los pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Además, no se espera que la linagliptina se elimine en un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

La insuficiencia renal leve no tuvo efectos en la farmacocinética de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2, según se evaluó en los análisis farmacocinéticos poblacionales. [65,66]

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (según la clasificación de Child-Pugh), el ABC media y la C_{max} de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos correspondientes tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina. No se requiere de ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. [67]

Índice de masa corporal (IMC)

No es necesario un ajuste de dosis basado en el índice de masa corporal (IMC). El índice de masa corporal no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de linagliptina basado en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de Fase I y Fase II. [61,66,68]

Género

No es necesario un ajuste de dosis basado en el género. El género no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de linagliptina basado en un análisis farmacocinético poblacional de los datos de Fase I y Fase II. [61,66,68]

Población geriátrica

No es necesario un ajuste de dosis basado en la edad debido a que la edad no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de linagliptina basado en un análisis farmacocinético poblacional de los datos de Fase I y Fase II.

Los sujetos geriátricos (de 65 a 80 años) mostraron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a la de los sujetos más jóvenes. [61,66,68]

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

La farmacocinética y la farmacodinamia de 1 mg y 5 mg de linagliptina se estudiaron en niños y adolescentes de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron coherentes con las halladas en sujetos sanos. La linagliptina 5 mg demostró superioridad sobre la de 1 mg con respecto a la inhibición de la DPP-4 en los niveles valle (72 % vs. 32 %, $p=0,0050$) y una reducción numéricamente mayor respecto de la media ajustada de cambio corregida por placebo desde el nivel basal en la HbA_{1c} (-0,63 % vs. -0,48 %, n.s.) después de 12 semanas. [25,69]

Se estudió la farmacocinética y la farmacodinamia (cambio en el valor de HbA_{1c} respecto del nivel basal) de 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2. Se observó que la relación entre la exposición y la respuesta fue, en general, comparable en pacientes pediátricos y adultos. La administración oral de linagliptina generó exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos. Las concentraciones valle de la media geométrica y las concentraciones de la media geométrica que se observaron 1,5 horas después de la administración en estado de equilibrio dinámico fueron 4,30 nmol/L y 12,6 nmol/L, respectivamente. [25,70,71]

Raza

No es necesario ajustar 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, incluyendo pacientes de origen caucásicos, hispánicos, afro-americanos y asiáticos. Además, las características farmacocinéticas de la linagliptina fueron similares, en los estudios de fase I dedicados, en voluntarios sanos japoneses, chinos y blancos, y en pacientes con diabetes tipo 2 afroamericanos. [61,63,66,68,72-74]

Metformina***Absorción:***

Después de 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 absorción de clorhidrato de metformina no es lineal.

A la dosis recomendada y siguiendo el esquema posológico de clorhidrato de metformina, la concentración plasmática en equilibrio se alcanza dentro de las 24 a 48 horas, y por lo general es menor que 1 microgramo/mL. En estudios clínicos controlados, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de clorhidrato de metformina no superó los 5 microgramos/mL, incluso a dosis máximas.

La comida disminuye el alcance y demora levemente la absorción del clorhidrato de metformina. Después de administrar una dosis de 850 mg, se observó un 40% menos de concentración plasmática máxima, un 25% de reducción del ABC y una prolongación de 35 minutos del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones. [7]

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

El grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina se particiona dentro de los eritrocitos. El valor máximo en sangre es menor que el máximo plasmático y aparece aproximadamente en el mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representen un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución (Vd) osciló entre 63 y 276 L. [7]

Biotransformación:

El clorhidrato de metformina se excreta sin modificaciones en la orina. No se identificaron metabolitos en humanos. [7]

Eliminación:

La depuración renal del clorhidrato de metformina es >400 mL/min, lo que indica que el clorhidrato de metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de la administración oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 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, lo que conduce a niveles incrementados de clorhidrato de metformina en el plasma. [7]

Poblaciones específicas***Pacientes pediátricos***

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 dosis múltiples: Los datos se limitan a un estudio. Después de administrar dosis repetidas de 500 mg de metformina dos veces al día durante 7 días a pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (ABC_{0-t}) disminuyeron aproximadamente un 33% y un 40% respectivamente en comparación con los valores observados en los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Como cada dosis se ajusta en forma individual según el control glucémico por lo cual estos resultados tienen relevancia clínica 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”).

TOXICOLOGÍA

Se hicieron estudios generales de toxicidad en ratas de hasta 13 semanas con los productos combinados en **TRAYENTA DUO**. La única interacción observada entre linagliptina y metformina fue la disminución del aumento de peso corporal. No se observó otro tipo de toxicidad causado por la combinación de linagliptina y metformina. [75]

Un estudio de reproducción animal en ratas preñadas no indicó efectos teratogénicos atribuidos a la administración conjunta de linagliptina y metformina. [14,15]

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

Los siguientes datos surgieron de estudios realizados con linagliptina o metformina en forma individual.

Linagliptina

Los efectos en los estudios preclínicos se observaron únicamente en niveles de exposición que superan por un amplio margen la exposición humana máxima, lo que indica que este factor es de escasa relevancia para el uso clínico.

Genotoxicidad:

La linagliptina fue no mutagénica ni clastogénica en la prueba de mutagenicidad bacterial de Ames con o sin activación, en una prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y en una prueba de micronúcleos *in vivo*.

Carcinogenicidad:

Se hizo un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas machos y hembras a los que se administraron dosis orales de linagliptina de 6, 18 y 60 mg/kg/día de linagliptina. No hubo aumento de la incidencia tumoral en ningún órgano a dosis de hasta 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 ABC. Se hizo un estudio de carcinogenicidad de 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 de hasta 80 mg/kg/día, aproximadamente 242 veces la exposición humana a la DMRH. [76,77]

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 nasogástrica, los machos se trataron durante 4 semanas antes y durante el apareamiento, y las hembras fueron tratadas durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el 6° día de gestación. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario precoz, el apareamiento, la fertilidad ni las crías recién nacidas hasta la dosis máxima de 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces la exposición humana a la DMRH de 5 mg/día basada en la comparación del ABC). En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos se demostró que linagliptina no es teratogénica a dosis máximas de hasta 240 mg/kg/día (943x DMRH) en ratas, y 150 mg/kg/día (1943x DMRH) en conejos. Se calculó un nivel de ausencia de efectos observables (*no observed adverse event level*, NOAEL) de 30 mg/kg/día (49x DMRH) y 25 mg/kg (78x DMRH) para analizar la toxicidad embriofetal en ratas y conejos respectivamente. [16-21]

Metformina

Los datos no clínicos no revelaron riesgos especiales 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, se observó toxicidad relacionada con la metformina en corazón, hígado, riñones, glándulas salivales, ovarios, timo, tracto gastrointestinal y glándulas suprarrenales a dosis asociadas a la exposición sistémica de 7 veces la DMRH o más. [75]

La metformina no fue teratogénica en ratas a dosis de 200 mg/kg/día relacionadas con una exposición sistémica de 4 veces la DMRH (2000 mg de metformina). A dosis mayores (500 y 1000 mg/kg/día, relacionadas con 11 y 23 veces la DMRH), se observó teratogenicidad de metformina en ratas. [14]

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

LISTADO DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tamminen, I., et al., *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., et al., *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., H. Frampton, and R. Jones, *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, D.R., et al., *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. Nordaby, M., *A phase III, randomised, double-blind, parallel group study to evaluate efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combinations with empagliflozin 10 mg or 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control after 16 weeks treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg once daily on metformin background therapy.* (c02714511-01)
6. Brown, C., S. Glaser, and T. Meinicke, *2.5 Clinical Overview: Linagliptin/Metformin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.*(U13-1743-01)
7. *Glucophage EU SmPC*, HPRA, March 2022. (R22-2524)
8. Gomis, R., et al., *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 d.. (1218.15).*(U09-2519-01)
9. Zander, K., et al., *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 naive or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient glycae (1218.16).*(U10-1103-03)
10. *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)
11. Brown, C. and T. Meinicke, *Clinical Overview Statement - Update of the Jentaduetto CCDS according to the outcome of the EU Article 31 procedure concerning metformin-containing products.*(c15133326)
12. Shivkar, Y., *clinical-overview-statement_BULLOUS PEMPHIGOID_Trajenta Glyxambi and Jentaduetto_EU dated 06-Dec-2016.*(c14089643-01)
13. *Clinical Overview Statement for Update of Information on Metformin Associated Vitamin B12 deficiency.* 2022. (c39706188)
14. Cordts, R., et al., *Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010.*(U10-2386-01)
15. Cordts, R., et al., *BI 1356 (Linagliptin) and Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010.*(U10-2448-01)
16. Bader, R., G. Benirschke, and B.B. Viertel, *Dose range finding study for effects on embryofetal development in rats by oral (gavage) administration - Non GLP.*(U05-2124)
17. Benirschke, G., et al., *BI 1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration.*(U05-2449)
18. Bader, R., et al., *BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration.*(U06-1200)
19. Benirschke, G., et al., *BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration.*(U06-1637)

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

20. Bader, R., G. Benirschke, and B.B. Viertel, *Study of fertility and early development to implantations in rats by oral administration, gavage.*(U06-2047)
21. Schreiner, G., et al., BI 1356 BS: *Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage.*(U07-1558)
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee, *Standards of medical care in diabetes - 2022.* Diabetes Care, 2022. 45 (Suppl.1): p. 1-270. (R23-0041)
23. Binder, R., F. Runge, and S. Blech, *Metabolite pattern and excretion of [14C]BI 1356 in milk after oral administration to lactating rats.*(U08-1929-01)
24. Hale, T.W., et al., *Transfer of metformin into human milk.* Diabetologia, 2002. 45: p. 1509-1514.(R10-4318)
25. *Clinical Overview (based on DINAMO).* 2022. (c39717190)
26. Graefe-Mody, E.U., et al., *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 in healthy male volunteers (1218.4).*(U06-3414)
27. Iovino, M., et al., *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)
28. Sennewald, R., et al., *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)
29. Iovino, M., et al., *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)
30. Iovino, M., et al., *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)
31. Sennewald, R., et al., *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)
32. Graefe-Mody, E.U., et al., *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)
33. Graefe-Mody, U., et al., *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)
34. Iovino, M., et al., *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)
35. Staehle, H., et al., *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)
36. Ring, A., et al., *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)

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

37. Brown, C. and T. Meinicke, *Clinical Overview Statement - Inclusion of information on the interaction of metformin with organic cation transporters.*(c15731590)
38. Friedrich, C., et al., *2.7 Clinical Summary of Safety, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg. May 2011.*(U11-1293-01)
39. Schumann, D., *SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS).1218.P1.June 2010.*(U10-1607-01)
40. Troost, J., P. Bispham, and S. Patel, *Periodic Safety Update Report Trajenta linagliptin tablet 5mg 02 May 2011 to 02 Nov 2011.*(U11-2811-01)
41. Cheng, K., S. Thiemann, and S. Weber-Born, *Boehringer Ingelheim Periodic Safety Update Report; 03 May 2013 to 02 May 2014.*(s00021969-02)
42. Troost, J., M. Eynatten, and P. Bispham, *Periodic Safety Update Report Trajenta Linagliptin Tablet, film-coated, 5 mg 3 Nov 2011 to 2 May 2012.*(U12-1697-01)
43. Shivkar, Y., *Clinical Overview Statement on changes of the Company Core Data Sheet for Trajenta (CCDS no. 0273-08), Jentaduetto (0277-07) and Glyxambi (0285-06) Lipase increased.*(c11478417)
44. Meinicke, T., *Clinical Overview CAROLINA (1218.74) for Trajenta, Jentaduetto, Glyxambi.*(c27081937)
45. Brown, C. and S. Glaser, *2.7 Clinical Summary: Linagliptin/Metformin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.*(U13-1742-01)
46. *Clinical Overview CARMELINA (1218.22) for Trajenta, Jentaduetto, Glyxambi.*(c22180928)
47. Tadayyon, M., *In vitro selectivity profiling of the DPP-IV inhibitor BI 1356 versus human protease panel.*(U06-1338)
48. Rafeiro, E., et al., *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. (1218.62).*(U11-3093-01)
49. Uhlig-Laske, B., . and et al., *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 (1218.20).*(U11-1485-03)
50. Huisman, H., et al., *A Phase III randomised, double-.*(U11-1781-02)
51. Weber-Born, S., A. Bhandari, and P. Bispham, *Clinical-Overview-Statement Trajenta.*(U13-3654-01)
52. Mahendranathan, L., et al., *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)
53. Giessmann, T., et al., *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)
54. Port, A., et al., *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)
55. Jungnik, A., et al., *Relative bioavailability of a 2.5 mg linagliptin+1000 mg metformin fixed dose combination tablet administered with and 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)
56. Sennewald, et al., *Bioequivalence of a fixed dose combination tablet of linagliptin/metformin extended release (2.5 mg/1000 mg) compared with the free combination of linagliptin and metformin extended release tablets in healthy subjects (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover trials), (1288.11), 19-Feb-2015.*(c02728716)

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

57. Brauburger and K., *Bioequivalence of a fixed dose combination tablet of linagliptin/metformin extended release (5mg/1000mg) compared with the free combination of linagliptin and metformin extended release tablets in healthy subjects (an open label, randomised, single dose, two way crossover trial)*, (1288.9), 13-Feb-2014.(c02895306)
58. Graefe-Mody, U., et al., *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, threeway crossover (1218.25))*.(U07-2003)
59. Heise, T., et al., *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)
60. Graefe-Mody, U., et al., *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)
61. Friedrich, C., et al., *2.7 Clinical Summary of Efficacy, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg. May 2011*.(U11-1293-01)
62. Jungnik, A., et al., *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)
63. Graefe-Mody, U., et al., *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 ·1218.2)*.(U06-1139)
64. Huettner, S., et al., *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)
65. Halabi, A., et al., *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)
66. Retlich, S., et al., *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)
67. Ring, A., et al., *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)
68. Friedrich, C., K. Herbach, and K. Zander, *2-7-Clinical Summary: Linagliptin (BI 1356) filmcoated tablet 5 mg. Type II diabetes mellitus. Jun 2, 2010*.(U10-1864-01)
69. *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group dose-finding study of linagliptin (1 mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 17 years of age, with type 2 diabetes mellitus. 1218-0056. 2017. (c02827550)*
70. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. CTR 1218-0091 (DINAMOTM, main trial). 2022. (c38245139)*
71. *Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis of Linagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2022. (c39218172)*
72. Hayashi, N., et al., *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)
73. Zeng, P., A. Ring, and C. Friedrich, *Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of 5 mg BI 1356 in healthy Chinese volunteers (1218.58)*.(U10-3113-02)

Ref.: MT2349692/24

Reg. ISP. N° F-25185/24

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

74. Lionetti, D., et al., *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)
75. Spriestersbach, R., et al., *BI 1356 BS (linagliptin) and Metformin: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. October 2010.*(U10-1492-01)
76. Fish, L.E., et al., *BI 1356 BS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks.*(U10-1500-01)
77. Woo-Chang, S., et al., *BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks.*(U10-1502-01)