

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****TRAYENTA DUO®**

LINAGLIPTINA/METFORMINA

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: ~~(Arginina, almidón de maíz, copovidona, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio, hipromelosa, propilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo/rojo, c.s.)~~ De acuerdo a última fórmula aprobada en 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 adjunto de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes. [4]

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 [56]

Posología y forma de administración

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

La dosis debe individualizarse con base en el régimen actual del paciente, su efectividad y tolerabilidad. La dosis máxima recomendada de TRAYENTA DUO es de 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 2,5mg c/u (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—Precauciones especiales 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 2,5mg c/u (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—Precauciones especiales 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 o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Insuficiencia renal

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

TRAYENTA DUO está contraindicado para los pacientes con insuficiencia hepática debido a la presencia de metformina (ver Contraindicaciones). [67]

Pacientes geriátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Como la metformina se elimina por vía renal, y el paciente geriátrico muestra una tendencia ~~hacia una~~ 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~~ Precauciones especiales Especiales"). [67]

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se recomienda el uso de TRAYENTA DUO en niños menores de 18 años de edad, dada la falta de datos de seguridad y eficacia al respecto.

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,
- Cetoacidosis diabética
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y severa o disfunción renal ($\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- 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").
- 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 ~~ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.~~

Pancreatitis

Ha habido reportes post-venta de cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de TRAYENTA DUO.

Hipoglicemia

La **linagliptina por sí sola** mostró una incidencia de hipoglicemia comparable al placebo. En los ensayos clínicos en los que la linagliptina era parte del tratamiento combinado con agentes no considerados causantes de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), los índices de hipoglicemia informados con linagliptina fueron similares a los informados por los pacientes que recibieron el placebo. [1-76,98]

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se sabe que la **insulina** es causante de hipoglicemia. 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 por sí sola** no causa hipoglicemia en condiciones normales de uso, pero podría presentarse un cuadro de hipoglicemia 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 hipoglicemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol. [9][10]

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave (alta tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede ser causada por la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal de grado significativo o empeoramiento agudo de la función renal. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea severa o vómitos), al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esterooidal (AINE). En caso de presentarse las afecciones agudas enumeradas, se deberá discontinuar temporalmente la administración de metformina.

Deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo asociados para evitar la acidosis láctica, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia (tales como la insuficiencia cardíaca descompensada, el infarto agudo de miocardio) (véase también la sección "Contraindicaciones").

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

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. En caso de presentarse acidosis láctica debe procederse a la hospitalización inmediata del paciente (véase la sección "Sobredosis").

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

Función renal:

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

- por lo menos una vez al año en pacientes con función renal normal,
- por lo menos de dos a cuatro veces al año en pacientes cuyo nivel de creatinina sérica está en el límite superior del rango normal, y en el paciente geriátrico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

La disminución de la función renal en el paciente geriátrico es frecuente y asintomático. Se deben tomar precauciones especiales en los casos de riesgo de deterioro de la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación o al comenzar un tratamiento antihipertensivo o diurético, y al comenzar la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (un tratamiento con AINE).

En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina. [67]

Función cardíaca

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

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

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación y aumentar el riesgo de acidosis láctica.

En pacientes con TFGe >60 mL/min/1,73 m², la administración de metformina debe suspenderse antes de, o al momento de la realización de la prueba, y podrá reanudarse luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que la misma es normal, no se ha deteriorado (véase la sección "Interacciones").

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe entre 45 y 60 mL/min/1,73 m²), se deberá discontinuar la administración de metformina 48 horas antes de la administración de medios de contraste yodados y no podrá reanudarse sino luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente después de que se haya evaluado nuevamente la función renal y se haya comprobado que no se ha deteriorado. [67]

Intervención quirúrgica

El clorhidrato de metformina se debe suspender 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y únicamente tras haber comprobado que la función renal es normal. [6]

Uso en poblaciones específicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. [10,11,12]

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. [123-178]

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. [101]

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. [67]

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. [76,189] La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. [6,1820] ~~La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. [19].~~ Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana. TRAYENTA DUO® no debe utilizarse durante la lactancia.

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). [167]

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.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. [201]

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

La linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P, e inhibe el transporte de digoxina provocado 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 incluidos 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 supratrapéutica 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. [2021]

Sulfonilureas: La farmacocinética en estado de equilibrio de 5 mg de linagliptina no se modificó con la administración de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) junto con varias dosis orales de linagliptina 5 mg. Sin embargo, hubo una reducción clínicamente no significativa del ABC y de 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) que son eliminadas principalmente por la CYP2C9, como la glibenclamida. [2422]

Tiazolidinadionas: La coadministración de varias dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supratrapéutica) 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. [2223]

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. [2324]

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 y un descenso de alrededor de un 30% 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. [2425]

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*. [2526]

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. [2627]

Simvastatina: Múltiples dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supraterapéuticas) tuvo un efecto mínimo en la farmacocinética en estado de equilibrio 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. [2728]

Anticonceptivos orales: La administración junto con 5 mg de linagliptina no modificó la farmacocinética en estado de equilibrio de levonorgestrel ni de etinilestradiol. [2829]

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. [29,30,31]

Metformina

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción de los túbulos renales (por ejemplo, cimetidina) pueden interactuar con la metformina en una competencia por los sistemas comunes de transporte tubular renal. En un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales se mostró que la cimetidina administrada a razón de 400 mg, dos veces al día aumentó la exposición sistémica a la metformina (ABC) en un 50% y la C_{max} en un 81%. Por consiguiente, debe considerarse la implementación de un monitoreo estrecho del control glicémico, un ajuste de la dosis dentro de la dosis recomendada y cambios en el tratamiento para la diabetes en el caso de coadministración de agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal. [3432]

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, lo que puede provocar acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

En pacientes con $TFGe > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, la administración de metformina debe suspenderse con anterioridad a la prueba, o al momento de su realización, y podrá reanudarse después de que hayan transcurrido, por lo menos, 48 horas, y únicamente cuando la función renal se haya evaluado y no se haya deteriorado (véase la sección "Advertencias y precauciones-Precauciones especialesEspeciales").

En los pacientes con insuficiencia renal moderada ($TFGe$ entre 45 y 60 mL/min/1,73 m^2), se deberá discontinuar la administración de metformina 48 horas antes de la administración de medios de contraste yodados y no podrá reanudarse sino luego de que hayan transcurrido, por lo menos 48 horas, y únicamente cuando la función renal se haya evaluado y no se haya deteriorado. [67]

Efectos secundarios

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 ~~3.500~~ 6.800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Se trató a más de ~~1.300~~ 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~~ 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 (~~50,6~~ 54,3% y ~~47,8~~ 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 (~~2,6~~ 3,8% y ~~2,3~~ 3,9%). [3233]

Debido al impacto del tratamiento de base en los ~~eventos adversos~~ 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 ~~4-7~~ estudios en los que se administró linagliptina como complemento de metformina, y 1 en el que se administró linagliptina como complemento de metformina + sulfonilurea.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron linagliptina + metformina como combinación (análisis de estudios controlados con placebo agrupados)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	Reacciones adversas por régimen de tratamiento
	linagliptina + metformina
<u>Clasificación por sistema y órgano (SOC)</u>	<u>TP del MedDRA (versión 4.4 (8.0))</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>nasofaringitis*</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>hipersensibilidad*</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>tos*</u>
<u>Trastornos gastrointestinales¹</u>	<u>disminución del apetito**</u> <u>diarrea**</u> <u>náuseas**</u> <u>pancreatitis**</u> <u>vómitos**</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>prurito**</u>
<u>Otros</u>	<u>Aumento de la lipasa²</u>

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

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

* Efectos no deseados informados también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia. [33]

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

En los estudios controlados con placebo, la reacción adversa relacionada con linagliptina + metformina informada con mayor frecuencia fue diarrea (0,91,6%) frente a un índice bajo arrojado por con una tasa comparable para metformina + placebo (1,22,4%).

Reacciones adversas de la combinación linagliptina y metformina con SU:

Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea, se informó hipoglicemia como el evento adverso EA más común (linagliptina más metformina más sulfonilurea 22,3,9% vs 14,816,0% en el grupo placebo) y se identificó como una reacción adversa adicional en esas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglicemia se clasificó como severo.

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

Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con insulina, se informó hipoglicemia como el evento adverso 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 (1.5% vs 0.9%) [34]

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Todos los efectos no deseados informados en los pacientes que recibieron linagliptina como monoterapia se han registrado para la administración de TRAYENTA DUO y se incluyeron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

en la lista de reacciones adversas de la Tabla 1. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas establecidas de la metformina que aún no se han observado.

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

	Reacción adversa
Clasificación por órgano o sistema (COS)	MedDRA PT (versión 13.118,0)
Enf. metabólicas y nutricionales ¹	acidosis láctica
	prueba de absorción de vitamina B ₁₂ anormal ¹
Enf. del sistema nervioso	trastorno del gusto
Enf. gastrointestinales ²	dolor abdominal
Enf. Hepatobiliares	prueba de función hepáticas anormales
	hepatitis
Enf. del tejido cutáneo y subcutáneo	eritema
	urticaria

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

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

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

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

Clasificación por órgano o sistema (COS)	Linagliptina + Insulina [35]
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis
Trastornos del sistema inmune	hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	tos
Trastornos gastrointestinales	pancreatitis
	constipación [36]

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Cuando se administró linagliptina y metformina en combinación con insulina, se identificó el estreñimiento como reacción adversa adicional en estas condiciones.

Efectos secundarios identificados en experiencia post-venta

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

Clasificación por órgano o sistema (COS)	Reacción adversa
Alteraciones del sistema inmunológico.	angioedema [3736]
	urticaria [3736]
Enfermedades de piel y tejido subcutáneo	erupción cutánea (rash) [3837]
Trastornos gastrointestinales	ulceración en cavidad bucal [3938]

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 hipoglicemia al administrar clorhidrato de metformina en dosis de hasta 85 g, 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. [67]

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 hipoglicemiantes orales, código ATC: A10BD11.

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 simil 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

de secreción de las incretinas es bajo durante el día, y aumenta inmediatamente después de la ingesta de comida. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de insulina y la secreción desde las células pancreáticas beta en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y altos. Además el 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. [4039]

El clorhidrato de metformina es una biguanida con efectos antihiperglicémicos que disminuye el nivel de glucosa basales y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no causa hipoglicemia.

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 de intestinal de glucosa.

El clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógenos 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 glicemia, 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. [67]

Eficacia y seguridad clínica 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 glicémico insuficiente con monoterapia de metformina en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas.

La linagliptina agregada a la metformina brindó mejoras significativas en el valor de HbA1c (cambio -0,64% en comparación al placebo) desde un valor basal medio de HbA1c de 8%. Linagliptina también mostro mejoras 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 lograran un valor objetivo de HbA1c < 7,0% (28,3% en linagliptina vs 11,4% en placebo). La incidencia de hipoglicemia 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 o 1000 mg dos veces al día) brindó mejoras significativas en los parámetros de glicemia en comparación con cualquiera de dichos fármacos administrados como monoterapia, resumido en la Tabla 3 (media basal de HbA1c 8,65 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 34: Parámetros glicémicos 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

	Placebo	Linagliptina 5 mg, 1 vez/día	Metformina 500 mg, 2 veces/día	Linagliptina 2,5 mg, 2 veces/día + metformina 500 mg, 2 veces/día	Metformina 1000 mg, 2 veces/día	Linagliptina 2,5 mg, 2 veces/día* + metformina 1000 mg, 2 veces/día
HbA1c (%)						
Cantidad de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor inicial (media)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Cambios desde el valor inicial (media ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferencia con placebo (media ajustada) (95% IC)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-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
Valor inicial (media)	203	195	191	199	191	196
Cambios desde el valor inicial (media ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia con placebo (media ajustada) (95% IC)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

*Dosis diaria total de linagliptina corresponde a 5 mg.

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

Además, este estudio incluyó pacientes (n=66) con hiperglicemia más grave-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 media GPA, 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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]

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 glicémico 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 glicémicos 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 hipoglicemia 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. [440]

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 pacientes que no lograron un control suficiente con una combinación de metformina y una sulfonilurea y control insuficiente de la glucemia. La linagliptina mejoró significativamente los valores de HbA1c (-0,62% de 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) o 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 HbA1 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 o 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]

Linagliptina en combinación con metformina e insulina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. [56]

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 glicémico 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 hipoglicemia 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). [4241]

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

La eficacia y seguridad de linagliptina en pacientes ancianos (≥ 70 años) con diabetes tipo 2 fue evaluada en un estudio doble ciego de 24 semanas de duración. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. La dosis de la medicación antidiabética se mantuvo estable durante las primeras 12 semanas, luego de las cuales, se permitieron ajustes. Linagliptina brindó una mejora significativa en HbA1c de -0.64 % (95% IC -0.81, -0.48; $p < 0.0001$) comparado con placebo luego de 24 semanas, respecto a un valor basal medio de HbA1c de 7.8%. Linagliptina también demostró mejoras significativas en ~~glucosa plasmática en ayunas~~ (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 hipoglicemia en una mayor proporción de pacientes tratados con linagliptina (24 de 82 pacientes, 29.3%) comparando con placebo (7 de 42 pacientes, 16.7%). No hubo diferencia entre linagliptina y placebo en eventos hipoglucémicos severos. [4342]

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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 hipoglicémicos, 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). [56]

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

La eficacia y la seguridad de la combinación inicial de linagliptina 5 mg una vez al día y metformina dos veces al día (ajustada mediante incrementos graduales durante las primeras 6 semanas a 1500 mg o 2000 mg/d) en comparación con linagliptina 5 mg en una toma han sido evaluadas en un estudio de 24 semanas de duración en pacientes con ~~diabetes mellitus tipo 2~~ DMT2 diagnosticada recientemente sin tratamiento previo y con hiperglicemia 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 $< 7,0$ %. [44] [43]

Riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo de eventos cardiovasculares evaluados independientemente, extraídos de 19 estudios clínicos involucrando 9459 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se relacionó con aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de valoración primario, la combinación de aparición o tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina de pecho inestable, fue inferior, sin significancia para linagliptina en comparación con los comparadores activos y placebo [Razón de riesgo 0.78 (95% intervalo de confianza 0.55; 1.12)]. En total hubo 60 eventos primarios con linagliptina y 62 con comparadores. [4544]

Se observó que ocurrieron eventos cardiovasculares a razón similar entre linagliptina y placebo [Razón de riesgo 1,09 (95% intervalo de confianza 0,68; 1,75)]. En estudios controlados con placebo, en total hubo 43 (1,03%) eventos primarios con linagliptina y 29 (1,35%) con placebo. [4544]

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. [46-4845-47]

La administración de TRAYENTA DUO 2,5/1000 mg con los alimentos no produjo ningún cambio en la exposición total de linagliptina. Con metformina no hubo cambios en el ABC, si bien 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

máxima respecto de la metformina en estado postprandial. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos. [4848]

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 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. [5251]

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, [53]. Tras la administración de una dosis al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio 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 comparada con la primera dosis [54]. Los coeficientes de variación individuales e interindividuales para el ABC de linagliptina fueron bajos (12,6 % y 28,5 %, respectivamente) [5251].

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. [554]

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de alrededor del 30% [5655]. Dado que la coadministración de la linagliptina junto con alimentos con un alto contenido graso 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 glicoproteína P y del CYP3A4. El ritonavir, un potente inhibidor de la glicoproteína 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 glicoproteína P y del CYP3A, condujo a una reducción de aproximadamente el 40% del ABC de la linagliptina en estado de equilibrio, presumiblemente aumentando / disminuyendo la biodisponibilidad de la linagliptina por inhibición / inducción de la glicoproteína P [23-24-25].

Distribución

Como resultado de la unión a los tejidos, el volumen de distribución aparente medio en estado de equilibrio 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 [5655]. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Metabolismo

Después de la administración oral de una dosis de 10 mg de [¹⁴C] linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se eliminó 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, 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. [56-57-58]

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 de la administración [44 – U10-2276-01]. La depuración renal en estado de equilibrio fue de aproximadamente 70 mL/min. [5756]

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 ~~diabetes mellitus tipo 2~~DMT2 e insuficiencia renal severa (<30 mL/min) se compararon con pacientes con ~~diabetes mellitus tipo~~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:

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

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 ~~diabetes mellitus tipo~~DMT-2 e insuficiencia renal grave mostraron un incremento de alrededor de 1,4 en comparación a la de los pacientes con ~~diabetes mellitus tipo~~DMT-2 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 grave.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. [58-59-60]

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (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 y grave no es necesario modificar la dosis. [61-60]

Índice de masa corporal (IMC)

No es necesario un ajuste de dosis basado en el 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. [55-60-62-54-59-61]

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. [54-59-61-55-60-62]

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. [54-59-61-55-60-62]

Población pediátrica

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

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, hispanicos, afro-americanos y asiáticos. Además, las características farmacocinéticas de la linagliptina fueron similares, en los estudios de fase I dedicados, a las de voluntarios sanos japoneses, chinos y blancos, y de pacientes con diabetes tipo 2 afroamericanos. [57-60-62-65-54-56-59-61-64]

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%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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_{max}) de clorhidrato de metformina no superó los 5 microgramos/mL aun a las 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. [67]

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante. El clorhidrato de metformina se 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 segundo compartimiento de distribución. El volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 L. [67]

Metabolismo:

El clorhidrato de metformina se excreta sin modificaciones en la orina. No se identificaron metabolitos en humanos. [67]

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. [67]

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 (AUC_{0-1}) 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 glicémico por lo cual estos resultados tienen relevancia clínica limitada.

Insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 entre linagliptina y metformina observada fue la disminución del aumento de peso corporal. No se observó otro tipo de toxicidad causado por la combinación de linagliptina y metformina. [6665]

Un estudio de reproducción animal en ratas preñadas no indicó efectos teratogénicos atribuidos a la administración conjunta de linagliptina y metformina. [40, 111, 12]

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

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 6, 18 y 60 mg/kg/día de linagliptina. No se observó 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. [66, 67, 68]

Toxicidad en la reproducción:

En los estudios de fertilidad en ratas con dosis orales de 10, 30 y 240 mg/kg/día administradas por sonda, los machos se trataron durante 4 semanas antes y durante el apareamiento, y las hembras 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*,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

NOAEL) de 30 mg/kg/día (49x DMRH) y 25 mg/kg (78x DMRH) para analizar la toxicidad embriofetal en ratas y conejos respectivamente. [4213-4718]

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. [6665]

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. [4011]

Condiciones de conservación y almacenamiento

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

Presentación

Envases con X comprimidos recubiertos

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

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar a temperatura inferior a 30°C

Importado por Boehringer Ingelheim Ltda., y distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Víctor Uribe 2280, por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., General Del Canto 421, 6to. Piso, Santiago.

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

Referencias

1. Lamminen I, Revollo I, Friedrich C, Taskinen MR, Kubiak R. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy (1218.17). (U09-2533-02)

2. Tausend S, Jones R, Friedrich C, Zander K. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5mg + metformin 500mg, or of linagliptin 2.5mg + metformin 1000mg... (1218.0046). (U10-2372-01)

3. Tausend S, Frampton IL, Jones R. A Phase III randomised, double-blind parallel group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg versus... September 2010. (U10-2442-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4. Owens DR, Swallow R, Jones P, Parameswaran A, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally, once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite therapy of metformin in combination with a sulphonylurea (1218.18). (U09-2458-02)
5. 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. (e02714511-01)
6. Brown C, Glaser S, Meinicke I. 2.5 Clinical Overview: Linagliptin/Metformin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. (U13-1743-01)
7. Glucophage 500 mg and 850 mg film coated tablets (Merek Serono) (summary of product characteristics updated 23-Jan-2015). 2015. (R15-1201)
8. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Revollo I, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group 24 week study to assess the efficacy and safety of BI 1356 (5 mg) in combination with 30 mg pioglitazone (both administered orally once daily), compared to 30 mg pioglitazone plus placebo in d.. (1218.15). (U09-2519-01)
9. Zander K, Bhattacharya S, Huisman H, Del PS, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks, in drug naïve or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient 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. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Klumpp M, Remaud G. Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010. (U10-2386-01)
12. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, 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)
13. Bader R, Benirschke G, Viertel BB. Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration - Non GLP. (U05-2124)
14. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Colbatzky F, Viertel B. BI 1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U05-2449)
15. Bader R, Colbatzky F, Fuchs H, Withopf B, Benirschke G, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U06-1200)
16. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. (U06-1637)
17. Bader R, Benirschke G, Viertel BB. Study of fertility and early development to implantations in rats by oral administration, gavage. (U06-2047)
18. Schreiner G, Krzykalla V, Nolte T, Bader R, Viertel B. BI 1356 BS: Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage. (U07-1558)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

19. Binder R, Runge F, Blech S. Metabolite pattern and excretion of [¹⁴C]BI 1356 in milk after oral administration to lactating rats. (U08-1929-01)
20. Hale JW, Kristensen JJ, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509-14. (R10-4318)
21. Graefe-Mody EU, Padula S, Abbas A, Drda K, Nie, 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)
22. Iovino M, Rose P, Ring A, Zander K, Graefe-Mody EU. Relative bioavailability of BI 1356 and glyburide after concomitant administration of multiple oral doses of BI 1356 5 mg once daily and a single oral dose of glyburide 1.75 mg compared with the bioavailability of BI 1356 and glyburide after each treatment given alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, two-way crossover study of phase I) (1218.30). (U09-1247-01)
23. Sennewald R, Jungnik A, Graefe-Mody U, Herbach K, Ring A. Relative bioavailability of both BI 1356 and pioglitazone after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 10 mg qd alone and pioglitazone 45 mg qd alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, two-way crossover study) (1218.13). (U07-1996)
24. Iovino M, Brand T, Graefe-Mody U, Newman J, Ring A. Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) after co administration with multiple oral doses of ritonavir (200 mg bid for 3 days) compared to the bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) alone in healthy male volunteers (1218.31). (U09-1077-01)
25. Iovino M, Giessmann T, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open-label, 2-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of ritampicin on the multiple-dose pharmacokinetics of linagliptin (1218.67). (U10-1328-01)
26. Sennewald R, Hanrieder K, Brand T, Friedrich C, Ring A, Withopf B. Relative bioavailability of digoxin after co-administration of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) and multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) alone in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, two-way crossover clinical phase I study) (1218.29). (U09-1618-01)
27. Graefe-Mody EU, Iovino M, Stangier J, Brand T, Ring A, Gaebler D, 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)
28. Graefe-Mody U, Staehle H, Huettner S, Ritzhaupt A. The effect of multiple oral doses of BI 1356 BS as tablets once daily for six days on the pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple oral doses of 40 mg simvastatin given once daily for 20 days and on the pharmacokinetics of its metabolite. (1218.9). (U06-1584)
29. Iovino M, Port A, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open, two-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 1356 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel (1218.44). (U09-1393-01)
30. Staehle H, Ritzhaupt A, Huettner S, Jungnik A, Graefe-Mody U. Relative bioavailability of 1 mg and 10 mg BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) reconstituted with 0.1% tartaric acid compared to 1 mg and 10 mg BI 1356 BS as tablets as single oral administration in healthy male volunteers (separately at each dose level) including the influence of food (standardised high fat breakfast) on the bioavailability of 10 mg BI 1356

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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)

31. Ring A, Iovino M, Waldhauser L, Giessmann T, Graefé-Mody EU. Relative Bioavailability of a 5 mg BI 1356 tablet administered with and without food to healthy male and female subjects in an open, randomised, single-dose, two-way crossover, phase I trial (1218.34). (U09-1628-03)

32. Janumet 50 mg/850 mg film-coated tablets, Janumet 50 mg/1,000 mg film-coated tablets (Merck Sharp & Dohme) (summary of product characteristics, 16 July 2008; manufacturing authorisation holder responsible for batch release; conditions of the marketing authorisation; labelling and package leaflet), 2008. (R10-5342)

33. Friedrich C, Herbach K, Prechtel K, Meinicke T. 2.7 Clinical Summary of Safety, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg, May 2011. (U11-1293-01)

34. Schumann D. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS), 1218.P1, June 2010. (U10-1607-01)

35. Brown C, Glaser S. 2.7 Clinical Summary: Linagliptin/Metformin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. (U13-1742-01)

36. Troost J, Bispham P, Patel S. Periodic Safety Update Report Trajenta linagliptin tablet 5mg 02 May 2011 to 02 Nov 2011. (U11-2811-01)

37. Troost J, Lynatten M, Bispham P. Periodic Safety Update Report Trajenta Linagliptin Tablet, film-coated, 5 mg 3 Nov 2011 to 2 May 2012. (U12-1697-01)

38. Cheng K, Thiemann S, Weber-Born S, Boehringer Ingelheim Periodic Safety Update Report: 03 May 2013 to 02 May 2014. (s00021969-02)

39. Tadayon M. In vitro selectivity profiling of the DPP-IV inhibitor BI 1356 versus human protease panel. (U06-1338)

40. Rafeiro E, Toorawa R, Whiting G, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group efficacy and safety study of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control. (1218.62). (U11-3093-01)

41. Uhlig-Laske B, Jordan D, Bhattacharya S, Friedrich C, Gallwitz B. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaem (interim) (1218.20). (U10-1465-01)

42. Huisman H, Kingdom W, Jones R, Glund S. A Phase III randomised, double-. (U11-1781-02)

43. Weber-Born S, Bhandari A, Bispham P. Clinical-Overview-Statement Trajenta. (U13-3654-01)

44. Johansen L, Patel S, Neubacher D, Schuhmann D, Sroka-Saidi K. A combined analysis to assess the cardiovascular risk during treatment with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. (U12-2369-01)

45. Mahendranathan L, Dieterich S, Buschke S, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin + 500 mg metformin fixed dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 500 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover, Phase I trial), August 2010. (U10-2276-01)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

46. Giessmann J, Koeppen M, Metzmann K, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 1000 mg metformin fixed-dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 1000 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2278-01)
47. Port A, Dieterich S, Buschke S, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 850 mg metformin fixed dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 850 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2303-01)
48. Jungnik A, Randlkofer B, Metzmann K, Ring A. 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)
49. Brauburger, K. 1288-0009--1-15--study-report-body. (c02895306)
50. Sennewald, R., Dieterich, Lippert C. J. 1288-0011--1-15--study-report-body. (c02728716)
51. Graefe-Mody U, Dieterich S, Ring A, Luik G, Feifel U. Bioavailability of BI 1356 after single oral administration of 5 mg BI 1356 given as tablet formulation TF IIb relative to tabletformulation TF II and tablet formulation iFE in healthy male volunteers (an open label, randomised, single-dose, three-way crossover (1218.25). (U07-2003)
52. Heise T, Graefe-Mody EU, Huettner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. Diabetes Obes Metab 11 (8). 786 - 794 (2009). (P09-09363)
53. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommeshauser D, Heise T. Assessment of dose proportionality of different dose strengths of BI 1356 tablets after oral administration to healthy male and female volunteers in an open, randomised, multiple-dose, three-period crossover, phase I trial (1218.33). (U10-1139-01)
54. Friedrich C, Herbach K, Prechtel K, Meinicke T. 2.7 Clinical Summary of Efficacy, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg, May 2011. (U11-1293-01)
55. Jungnik A, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Huettner S. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising doses (0.5 mg to 10 mg) of BI 1356 as formulation for intravenous administration in healthy male volunteers. A randomised, single-blind, placebo-controlled trial, including a cross over (1218.10). (U07-1800-01)
56. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommeshauser D, Heise T. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising oral doses (1, 2.5, 5, and 10 mg q.d. for 12 days) of BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) in patients with type 2 diabetes (randomised, double-blind, placebo-controlled). (1218.2). (U06-1139)
57. Huettner S, Waldhauser L, Graefe-Mody EU, Ring A, Lier Jv. 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)
58. Halabi A, Ring A, Holbrook JA, Friedrich C, Port A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single and multiple 5 mg doses of BI 1356 tablets in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open, parallel-group trial (1218.26). (U10-1467-02)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

59. Retlich S, Friedrich C, Graefe-Mody U, Staab A. Population pharmacokinetic analysis to investigate the impact of covariates on the pharmacokinetics of BI 1356 using combined data of studies 1218.2, 1218.3, 1218.5 and 1218.6. (U10-1535-01)
60. Ring A, Cinea R, Waldhauser L, Rose P, Graefe-Mody U. 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)
61. Friedrich C, Herbach K, Zander K. 2-7-Clinical Summary: Linagliptin (BI 1356) film-coated tablet 5 mg, Type II diabetes mellitus. Jun 2, 2010. (U10-1864-01)
62. Hayashi N, Sarashina A, Taniguchi A, Hata A. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising oral doses (1 to 10 mg) and multiple rising oral doses (2.5 to 10 mg once daily for 12 days) of BI 1356 BS in healthy male volunteers (a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (1218.11). (U07-3116)
63. Zeng P, Ring A, Friedrich C. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of 5 mg BI 1356 in healthy Chinese volunteers (1218.58). (U10-3113-02)
64. Ijoneu D, Ring A, Glund S, Whiting G. An open label, Phase I trial to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Linagliptin (BI 1356) 5 mg after single and multiple oral administration to patients with Type 2 diabetes mellitus of African American origin for 7 days (1218.55). (U11-3076-01)
65. Spriestersbach R, Schmidbauer SM, Stierstorfer B, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, et al. BI 1356 BS (linagliptin) and Metformin: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. October 2010. (U10-1492-01)
66. Fish LL, Schreiner G, Withopf B, Runge F, Fuchs H, Finn P, et al. BI 1356 BS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. (U10-1500-01)
67. Woo-Chang S, Fuchs H, Runge F, Schreiner G, Thomas GD, Webley L. BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks. (U10-1502-01)
-
- 1. Tamminen J, Revollo J, Friedrich C, Taskinen MR, Kubiak R. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel-group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy (1218.17). (U09-2533-02)
- 2. Tausend S, Jones R, Friedrich C, Zander K. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg, or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg... (1218_0046). (U10-2372-01)
- 3. Tausend S, Frampton H, Jones R. A Phase III randomised, double-blind parallel-group extension study to investigate the safety and efficacy of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg versus... September 2010. (U10-2442-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 4. Owens DR, Swallow R, Jones P, Parameswaran A, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally, once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite therapy of metformin in combination with a sulphonylurea (1218.18). (U09-2458-02)
- 5. Brown C, Glaser S, Meinicke T. 2.5 Clinical Overview: Linagliptin/Metformin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. (U13-1743-01)
- 6. Glucophage 500 mg and 850 mg film-coated tablets (Merck-Serono) (summary of product characteristics, updated 23-Jan-2015). 2015. (R15-1201)
- 7. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Revollo I, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel-group 24-week study to assess the efficacy and safety of BI-1356 (5 mg) in combination with 30 mg pioglitazone (both administered orally once daily), compared to 30 mg pioglitazone plus placebo in d.. (1218.15). (U09-2519-01)
- 8. Zander K, Bhattacharya S, Huisman H, Del PS, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel-group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks, in drug-naïve or previously-treated (6-weeks washout) type-2 diabetic patients with insufficient glycae (1218.16). (U10-1103-03)
- 9. 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)
- 10. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Klumpp M, Remaud G. Metformin: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. October 2010. (U10-2386-01)
- 11. Cordts R, Mousa S, Schmidbauer SM, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, 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)
- 12. Bader R, Benirschke G, Viertel BB. Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration—Non-GLP. (U05-2124)
- 13. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Colbatzky F, Viertel B. BI-1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U05-2449)
- 14. Bader R, Colbatzky F, Fuchs H, Withopf B, Benirschke G, Viertel B. BI-1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. (U06-1200)
- 15. Benirschke G, Withopf B, Fuchs H, Bader R, Viertel B. BI-1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration. (U06-1637)
- 16. Bader R, Benirschke G, Viertel BB. Study of fertility and early development to implantations in rats by oral administration, gavage. (U06-2047)
- 17. Schreiner G, Krzykalla V, Nolte T, Bader R, Viertel B. BI-1356 BS: Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage. (U07-1558)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 18. Binder R, Runge F, Blech S. Metabolite pattern and excretion of [¹⁴C]BI-1356 in milk after oral administration to lactating rats. (U08-1929-01)
- 19. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Hett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509-14. (R10-4318)
- 20. Graefe-Mody EU, Padula S, Abbas A, Drda K, Nie, 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)
- 21. Iovino M, Rose P, Ring A, Zander K, Graefe-Mody EU. Relative bioavailability of BI-1356 and glyburide after concomitant administration of multiple oral doses of BI-1356 5 mg once daily and a single oral dose of glyburide 1.75 mg compared with the bioavailability of BI-1356 and glyburide after each treatment given alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, two-way crossover study of phase I) (1218.30). (U09-1247-01)
- 22. Sennewald R, Jungnik A, Graefe-Mody U, Herbach K, Ring A. Relative bioavailability of both BI-1356 and pioglitazone after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI-1356 10 mg qd alone and pioglitazone 45 mg qd alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, two-way crossover study) (1218.13). (U07-1996)
- 23. Iovino M, Brand T, Graefe-Mody U, Newman J, Ring A. Relative bioavailability of a single oral dose of BI-1356 (5 mg) after co-administration with multiple oral doses of ritonavir (200 mg bid for 3 days) compared to the bioavailability of a single oral dose of BI-1356 (5 mg) alone in healthy male volunteers (1218.31). (U09-1077-01)
- 24. Iovino M, Giessmann T, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open-label, 2-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of rifampicin on the multiple-dose pharmacokinetics of linagliptin (1218.67). (U10-1328-01)
- 25. Sennewald R, Hanrieder K, Brand T, Friedrich C, Ring A, Withopf B. Relative bioavailability of digoxin after co-administration of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) and multiple oral doses of BI-1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) alone in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, two-way crossover clinical phase I study) (1218.29). (U09-1618-01)
- 26. Graefe-Mody EU, Iovino M, Stangier J, Brand T, Ring A, Gaebler D, 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)
- 27. Graefe-Mody U, Staehle H, Huettner S, Ritzhaupt A. The effect of multiple oral doses of BI-1356 BS as tablets once daily for six days on the pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple oral doses of 40 mg simvastatin given once daily for 20 days and on the pharmacokinetics of its metabolite. (1218.9). (U06-1584)
- 28. Iovino M, Port A, Friedrich C, Dieterich S, Ring A. An open, two-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of BI-1356 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel (1218.44). (U09-1393-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 29. Staehle H, Ritzhaupt A, Huettner S, Jungnik A, Graefe-Mody U. Relative bioavailability of 1 mg and 10 mg BI-1356-BS as powder in the bottle (PIB) reconstituted with 0.1% tartaric acid compared to 1 mg and 10 mg BI-1356-BS as tablets as single oral administration in healthy male volunteers (separately at each dose level) including the influence of food (standardised high fat breakfast) on the bioavailability of 10 mg BI-1356-BS as tablet in a single dose, open-label, randomised, two-way (1 mg) and three-way (10 mg) crossover trial. (1218.8). (U06-1316)
- 30. Ring A, Iovino M, Waldhauser L, Giessmann T, Graefe-Mody EU. Relative Bioavailability of a 5 mg BI-1356 tablet administered with and without food to healthy male and female subjects in an open, randomised, single-dose, two-way crossover, phase I trial (1218.34). (U09-1628-03)
- 31. Janumet 50 mg/850 mg film-coated tablets, Janumet 50 mg/1,000 mg film-coated tablets (Merek Sharp & Dohme) (summary of product characteristics, 16 July 2008; manufacturing authorisation holder responsible for batch release; conditions of the marketing authorisation; labelling and package leaflet). 2008. (R10-5342)
- 32. Friedrich C, Herbach K, Preehtel K, Meinicke T. 2.7 Clinical Summary of Safety, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500, 850, 1000mg, May 2011. (U11-1293-01)
- 33. Schumann D. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS). 1218.P1, June 2010. (U10-1607-01)
- 34. Brown C, Glaser S. 2.7 Clinical Summary: Linagliptin/Metformin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. (U13-1742-01)
- 35. Patel S. Linagliptin CCDS update Clinical Overview Statement. (U11-2600-01)
- 36. Schumann D, Frost J. SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS). 2012. (U11-2599-01)
- 37. Troost J, Bispham P, Patel S. Periodic Safety Update Report Trajenta linagliptin tablet 5mg 02 May 2011 to 02 Nov 2011. (U11-2811-01)
- 38. Troost J, Eynatten M, Bispham P. Periodic Safety Update Report Trajenta Linagliptin Tablet, film-coated, 5 mg 3 Nov 2011 to 2 May 2012. (U12-1697-01)
- 39. Cheng K, Thiemann S, Weber-Born S, Boehringer Ingelheim Periodic Safety Update Report: 03 May 2013 to 02 May 2014. (s00021969-02)
- 40. Tadayyon M. In vitro selectivity profiling of the DPP-IV inhibitor BI-1356 versus human protense panel. (U06-1338)
- 41. Rafeiro E, Toorawa R, Whiting G, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group efficacy and safety study of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control. (1218.62). (U11-3093-01)
- 42. Uhlig-Laske B, Jordan D, Bhattacharya S, Friedrich C, Gallwitz B. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI-1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaem (interim) (1218.20). (U10-1465-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

43. Huisman H, Kingdom W, Jones R, Glund S. A Phase III randomised, double-, (U11-1781-02)
44. Weber-Born S, Bhandari A, Bispham P. Clinical-Overview-Statement-Trajenta. (U13-3654-01)
45. Johansen E, Patel S, Neubacher D, Schuhmann D, Sroka-Saidi K. A combined analysis to assess the cardiovascular risk during treatment with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. (U12-2369-01)
46. Mahendranathan L, Dieterich S, Buschke S, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 500 mg metformin fixed-dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 500 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2276-01)
47. Giessmann T, Koeppe M, Metzmann K, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 1000 mg metformin fixed-dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 1000 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2278-01)
48. Port A, Dieterich S, Buschke S, Ring A. Bioequivalence of a 2.5 mg linagliptin / 850 mg metformin fixed-dose combination tablet compared with single linagliptin 2.5 mg and metformin 850 mg tablets administered together in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, single dose, two-way crossover, Phase I trial). August 2010. (U10-2303-01)
49. Jungnik A, Randlkofer B, Metzmann K, Ring A. 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)
50. Brauburger, K. 1288-0009-1-15-study-report-body. (e02895306)
51. Sennewald, R., Dieterich, Lippert C, J. 1288-0011-1-15-study-report-body. (e02728716)
52. Graefe-Mody U, Dieterich S, Ring A, Luik G, Feifel U. Bioavailability of BI-1356 after single oral administration of 5 mg BI-1356 given as tablet formulation TF-Hb relative to tablet formulation TF-H and tablet formulation iFF in healthy male volunteers (an open label, randomised, single-dose, three-way crossover (1218.25). (U07-2003)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- 53. Heise T, Graefe-Mody EU, Huettner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11 (8), 786–794 (2009). (P09-09363)
- 54. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommeshauser D, Heise T. Assessment of dose proportionality of different dose strengths of BI-1356 tablets after oral administration to healthy male and female volunteers in an open, randomised, multiple-dose, three-period crossover, phase I trial (1218.33). (U10-1139-01)
- 55. Friedrich C, Herbach K, Preebtel K, Meinicke T. 2.7 Clinical Summary of Efficacy, linagliptin + metformin hydrochloride, 5mg + 500,850,1000mg, May 2011. (U11-1293-01)
- 56. Jungnik A, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Huettner S. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising doses (0.5 mg to 10 mg) of BI 1356 as formulation for intravenous administration in healthy male volunteers. A randomised, single-blind, placebo-controlled trial, including a cross-over (1218.10). (U07-1800-01)
- 57. Graefe-Mody U, Huettner S, Ring A, Ritzhaupt A, Trommeshauser D, Heise T. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising oral doses (1, 2.5, 5, and 10 mg q.d. for 12 days) of BI-1356 BS as powder in the bottle (PIB) in patients with type 2 diabetes (randomised, double-blind, placebo-controlled...). (1218.2). (U06-1139)
- 58. Huettner S, Waldhauser L, Graefe-Mody EU, Ring A, Lier Jv. 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)
- 59. Halabi A, Ring A, Holbrook JA, Friedrich C, Port A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single and multiple 5 mg doses of BI-1356 tablets in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open, parallel-group trial (1218.26). (U10-1467-02)
- 60. Retlich S, Friedrich C, Graefe-Mody U, Staab A. Population pharmacokinetic analysis to investigate the impact of covariates on the pharmacokinetics of BI-1356 using combined data of studies 1218.2, 1218.3, 1218.5 and 1218.6. (U10-1535-01)
- 61. Ring A, Cinea R, Waldhauser L, Rose P, Graefe-Mody EU. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI-1356 5 mg once daily in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child-Pugh classification A-C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel-group study of phase I) (1218.27). (U10-1219-01)
- 62. Friedrich C, Herbach K, Zander K. 2.7 Clinical Summary: Linagliptin (BI-1356) film-coated tablet 5 mg, Type II diabetes mellitus, Jun 2, 2010. (U10-1864-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAYENTA DUO 2,5/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 63. Hayashi N, Sarashina A, Taniguchi A, Hata A. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising oral doses (1 to 10 mg) and multiple rising oral doses (2.5 to 10 mg once daily for 12 days) of BI 1356 BS in healthy male volunteers (a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (1218.11). (U07-3116)
- 64. Zeng P, Ring A, Friedrich C. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of 5 mg BI 1356 in healthy Chinese volunteers (1218.58). (U10-3113-02)
- 65. Lionetti D, Ring A, Glund S, Whiting G. An open-label, Phase I trial to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Linagliptin (BI 1356) 5 mg after single and multiple oral administration to patients with Type 2 diabetes mellitus of African American origin for 7 days (1218.55). (U11-3076-01)
- 66. Spriestersbach R, Schmidbauer SM, Stierstorfer B, Fuchs H, Runge F, Klumpp M, et al. BI 1356 BS (linagliptin) and Metformin: 13-week oral (gavage) combination toxicity study in rats. October 2010. (U10-1492-01)
- 67. Fish LE, Schreiner G, Withopf B, Runge F, Fuchs H, Finn P, et al. BI 1356 BS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. (U10-1500-01)
- 68. Woo Chang S, Fuchs H, Runge F, Schreiner G, Thomas GD, Webley L. BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks. (U10-1502-01)