

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para tomar JENTADUETO de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre JENTADUETO.

JENTADUETO® (linagliptin and metformin hydrochloride) tablets, para administración oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2012

ADVERTENCIA: LACTOACIDOSIS

Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

- Durante la farmacovigilancia, los casos de lactoacidosis asociada a la metformin dieron como resultado hipotermia, hipotensión, bradiarritmias resistentes y muerte. Los síntomas incluyeron malestar general, mialgias, disnea, somnolencia y dolor abdominal. Las manifestaciones anómalas en los análisis de laboratorio fueron elevación de las concentraciones sanguíneas de lactato, acidosis por desequilibrio aniónico, aumento del cociente lactato/piruvato y concentraciones plasmáticas de metformin generalmente > 5 mcg/ml. (5.1)
- Los factores de riesgo abarcan insuficiencia renal, uso concomitante de determinados fármacos, edad \geq 65 años, estudios radiológicos con material de contraste, operaciones y otros procedimientos, estados hipóxicos, consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática. En la información de prescripción completa se presentan las medidas para reducir el riesgo y tratar la lactoacidosis asociada a la metformin en estos grupos de alto riesgo. (5.1)
- En caso de sospecha de lactoacidosis, suspenda el tratamiento con JENTADUETO e instaure las medidas de apoyo generales en un entorno hospitalario. Se recomienda iniciar la hemodiálisis sin demora. (5.1)

PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Recuadro de advertencia	12/2016
Posología y administración (2)	12/2016
Contraindicaciones (4)	12/2016
Advertencias y precauciones (5)	8/2017

INDICACIONES Y USO

JENTADUETO es un producto que combina un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y una biguanide indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio a fin de mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes sea adecuado recibir tratamiento con linagliptin y metformin (1.1)

Importantes limitaciones de uso:

- No apto para el tratamiento de la diabetes tipo 1 o la cetoacidosis diabética (1.2)
- No ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Individualice la dosis inicial de JENTADUETO en función del esquema terapéutico actual del paciente (2.1)
- La dosis máxima recomendada es de 2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin dos veces al día (2.1)
- Administre dos veces al día con comidas, con aumento gradual de la dosis para reducir los efectos gastrointestinales de la metformin (2.1)
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la función renal mediante la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (2.2)
 - No lo use en pacientes que tengan una TFGe por debajo de 30 ml/min/1.73 m²
 - No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con una TFGe entre 30 y 45 ml/min/1.73 m²
 - Evalúe la relación riesgo/beneficio de continuar la administración si la TFGe cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m²
 - Suspenda la administración si la TFGe cae por debajo de 30 ml/min/1.73 m²
- Es posible que se deba suspender la administración de JENTADUETO al momento o antes de la realización de procedimientos de obtención de imágenes con material de contraste yodado (2.3).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 2.5 mg de linagliptin/500 mg de metformin hydrochloride
- 2.5 mg de linagliptin/850 mg de metformin hydrochloride
- 2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride (3)

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m²) (4)
- Acidosis metabólica, incluida la cetoacidosis diabética (4)
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la linagliptin, tales como anafilaxia, angioedema, dermatitis exfoliativas, urticaria o hiperreactividad bronquial (4)
- Hipersensibilidad a la metformin (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Lactoacidosis: Consulte el recuadro de advertencia. (5.1)
- Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de pancreatitis aguda, incluso mortal. Si se sospecha la presencia de pancreatitis, suspenda de inmediato la administración de JENTADUETO. (5.2)
- Insuficiencia cardíaca: Se ha observado insuficiencia cardíaca con otros dos miembros de la clase de inhibidores de la DPP-4. Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de JENTADUETO en pacientes con factores de riesgo conocidos de insuficiencia cardíaca. Vigile para detectar signos y síntomas. (5.3)
- Hipoglucemia: Cuando se administra con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea [SU]) o con insulina, considere disminuir la dosis del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (5.4)
- Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos graves de reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con linagliptin (uno de los componentes de JENTADUETO), tales como anafilaxia, angioedema y dermatitis exfoliativas. En tales casos, suspenda sin demora el tratamiento con JENTADUETO, evalúe si hay otras causas posibles, instaure maniobras adecuadas de vigilancia y tratamiento e inicie otro tratamiento antihipertensivo. (5.5)
- Carencia de vitamina B₁₂: La metformin puede reducir las concentraciones de vitamina B₁₂. Vigile los parámetros hematológicos una vez al año (5.6)
- Artralgia: Se han comunicado casos de artralgia intensa e incapacitante en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Considere este fármaco como una posible causa de dolor articular intenso y suspéndalo si corresponde (5.7).
- Penfigoide ampuloso: Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de penfigoide ampuloso que requirieron hospitalización en pacientes que estaban recibiendo inhibidores de la DPP-4. Indique a los pacientes que comuniquen la formación de ampollas o erosiones. Ante la sospecha de penfigoide ampuloso, suspenda la administración de JENTADUETO. (5.8)
- Resultados macrovasculares: No hay pruebas concluyentes de que el riesgo macrovascular se reduzca con JENTADUETO (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

- Entre las reacciones adversas comunicadas en \geq 5% de los pacientes tratados con JENTADUETO y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron un placebo se encuentran rinitis, rinofaringitis y diarrea (6.1)
- Se informó hipoglucemia con más frecuencia en pacientes tratados con JENTADUETO en politerapia con SU que en los tratados con SU en politerapia con metformin (6.1).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o 1-800-459-9906 TTY, o a la FDA al 1-800-FDA-1088, o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden aumentar el riesgo de lactoacidosis. Considere la posibilidad de una vigilancia más frecuente. (7.1)
- Los fármacos que reducen el aclaramiento de la metformin (como ranolazine, vandetanib, dolutegravir y cimetidine) pueden aumentar la acumulación de metformin. Considere los riesgos y los beneficios del uso concomitante. (7.1)
- El alcohol puede potenciar el efecto de la metformin en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol (7.1)
- Inductor potente de la glucoproteína-P/CYP3A4: La eficacia podría disminuir si se administra en politerapia (p. ej., rifampin). Se recomienda enfáticamente el uso de tratamientos alternativos. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Mujeres y hombres con potencial reproductor: Advierta a las mujeres premenopáusicas de la posibilidad de un embarazo no deseado (8.3)
- Uso geriátrico: Evalúe la función renal con mayor frecuencia (8.5)
- Insuficiencia hepática: Evite su uso en pacientes con insuficiencia hepática (8.7)

Consulte en la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del medicamento.

Revisado: 8/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: LACTOACIDOSIS

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Indicación
- 1.2 Importantes limitaciones de uso

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Esquema posológico recomendado
- 2.2 Esquema posológico recomendado en caso de insuficiencia renal
- 2.3 Interrupción por procedimientos de obtención de imágenes con material de contraste yodado

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Lactoacidosis
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Insuficiencia cardíaca
- 5.4 Uso con medicamentos que han demostrado causar hipoglucemia
- 5.5 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.6 Concentraciones de vitamina B₁₂
- 5.7 Artralgia intensa e incapacitante
- 5.8 Penfigoide ampolloso
- 5.9 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Farmacovigilancia

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Interacciones medicamentosas con metformin
- 7.2 Interacciones medicamentosas con linagliptin
- 7.3 Secretagogos de insulina e insulina
- 7.4 Fármacos que afectan el control glucémico

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductor
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia y alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Politerapia inicial con linagliptin y metformin
- 14.2 Politerapia inicial con linagliptin y metformin frente a linagliptin en pacientes sin tratamiento previo
- 14.3 Politerapia complementaria con metformin
- 14.4 Estudio controlado de comparación entre un fármaco activo y glimepiride en politerapia con metformin
- 14.5 Politerapia complementaria con metformin y una sulfonilurea
- 14.6 Politerapia complementaria con insulina
- 14.7 Insuficiencia renal

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información de prescripción completa.

ADVERTENCIA: LACTOACIDOSIS

Durante la farmacovigilancia se han detectado casos de lactoacidosis asociada a la metformin que dieron como resultado hipotermia, hipotensión, bradiarritmias resistentes y muerte. El comienzo de la lactoacidosis asociada a la metformin suele ser sutil y estar acompañado únicamente por síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, disnea, somnolencia y dolor abdominal. La lactoacidosis asociada a la metformin se caracterizó por elevadas concentraciones sanguíneas de lactato (> 5 mmol/litro), acidosis por desequilibrio aniónico (sin signos indicativos de cetonuria o cetonemia), aumento del cociente lactato/piruvato y concentraciones plasmáticas de metformin generalmente > 5 mcg/ml [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Los factores de riesgo de lactoacidosis asociada a la metformin abarcan insuficiencia renal, uso concomitante de determinados fármacos (p. ej. inhibidores de la anhidrasa carbónica, como topiramate), edad igual o superior a 65 años, estudios radiológicos con material de contraste, operaciones y otros procedimientos, estados hipóxicos (p. ej. insuficiencia cardíaca congestiva aguda), consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática.

En la información de prescripción completa se presentan las medidas para reducir el riesgo y tratar la lactoacidosis asociada a la metformin en estos grupos de alto riesgo [consulte Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones medicamentosas (7.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)].

Ante la sospecha de lactoacidosis asociada a la metformin, suspenda inmediatamente la administración de JENTADUETO e instaure las medidas de apoyo generales en un entorno hospitalario. Se recomienda iniciar la hemodiálisis sin demora [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Indicación

JENTADUETO está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio a fin de mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes sea adecuado recibir tratamiento con linagliptin y metformin [consulte Posología y administración (2.1) y Estudios clínicos (14.1)].

1.2 Importantes limitaciones de uso

JENTADUETO no está indicado para pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estas situaciones.

No se ha estudiado JENTADUETO en pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis corren un mayor riesgo de padecer esta enfermedad durante el tratamiento con JENTADUETO [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Esquema posológico recomendado

La dosis de JENTADUETO debe individualizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad, siempre y cuando no se supere la dosis máxima recomendada de 2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride dos veces al día. JENTADUETO debe administrarse dos veces al día con las comidas. El aumento de la dosis debe realizarse de forma gradual, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados al tratamiento con metformin. Para ver las formas farmacéuticas y concentraciones disponibles [consulte Formas farmacéuticas y concentraciones (3)].

Dosis inicial recomendada:

- En pacientes que actualmente no reciben metformin, inicie el tratamiento con 2.5 mg de linagliptin/500 mg de metformin hydrochloride dos veces al día.
- En pacientes que ya reciben metformin, inicie el tratamiento con 2.5 mg de linagliptin y la dosis actual de metformin, tomadas en cada una de las dos comidas diarias (p. ej., un paciente que toma metformin 1000 mg dos veces al día comenzaría con 2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride dos veces al día con las comidas).
- Los pacientes que ya reciben linagliptin y metformin por separado pueden cambiarse a JENTADUETO que contenga dosis equivalentes a las de cada componente.

No se ha realizado ningún estudio que examine específicamente la seguridad y eficacia de JENTADUETO en pacientes que previamente recibían otros antihiperlipemiantes orales y que luego se cambiaron a JENTADUETO. Cualquier modificación del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debe emprenderse con cuidado y acompañarse de una vigilancia adecuada, ya que puede alterarse el control de la glucemia.

2.2 Esquema posológico recomendado en caso de insuficiencia renal

Evalúe la función renal antes de iniciar el tratamiento con JENTADUETO y luego hágalo periódicamente.

JENTADUETO está contraindicado en pacientes que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1.73 m².

No se recomienda iniciar el tratamiento con JENTADUETO en pacientes con una TFGe entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².

En pacientes que están recibiendo JENTADUETO y su TFGe posteriormente cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m², evalúe la relación riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

Suspenda la administración de JENTADUETO si la TFGe del paciente posteriormente cae por debajo de 30 ml/min/1.73 m² [consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)].

2.3 Interrupción por procedimientos de obtención de imágenes con material de contraste yodado

Suspenda la administración de JENTADUETO al momento o antes de un procedimiento de obtención de imágenes con material de contraste yodado en pacientes con una TFGe entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes que van a recibir material de contraste yodado administrado por vía intraarterial. Una vez transcurridas 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes, vuelva a evaluar la TFGe y reinicie la administración de JENTADUETO si la función renal se ha estabilizado [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

JENTADUETO es una combinación de linagliptin y metformin hydrochloride. JENTADUETO tablets está disponible en las siguientes formas farmacéuticas y concentraciones:

- 2.5 mg de linagliptin/500 mg de metformin hydrochloride: comprimidos de color amarillo claro, ovalados y biconvexos, que de un lado tienen grabado en bajorrelieve “D2/500” y del otro, el logotipo de Boehringer Ingelheim
- 2.5 mg de linagliptin/850 mg de metformin hydrochloride: comprimidos de color anaranjado claro, ovalados y biconvexos, que de un lado tienen grabado en bajorrelieve “D2/850” y del otro, el logotipo de Boehringer Ingelheim
- 2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride: comprimidos de color rosado claro, ovalados y biconvexos, que de un lado tienen grabado en bajorrelieve “D2/1000” y del otro, el logotipo de Boehringer Ingelheim

4 CONTRAINDICACIONES

JENTADUETO está contraindicado en pacientes que tengan:

- Insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m²) [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la linagliptina, tales como anafilaxia, angioedema, dermatitis exfoliativas, urticaria o hiperreactividad bronquial [*consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Reacciones adversas (6.1)*]
- Hipersensibilidad a la metformina

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Lactoacidosis

Metformin

Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de lactoacidosis asociada a la metformina, incluidos casos mortales. Estos casos tuvieron un comienzo sutil y estuvieron acompañados por síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, disnea o mayor somnolencia; sin embargo, en casos de acidosis grave se produjo hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La lactoacidosis asociada a la metformina se caracterizó por elevadas concentraciones sanguíneas de lactato (> 5 mmol/litro), acidosis por desequilibrio aniónico (sin signos indicativos de cetonuria o cetonemia) y aumento del cociente lactato/piruvato; concentraciones plasmáticas de metformina generalmente > 5 mcg/ml. La metformina disminuye la captación hepática del lactato y esto aumenta las concentraciones sanguíneas de lactato; lo cual podría aumentar el riesgo de lactoacidosis, en especial en pacientes de riesgo.

Ante la sospecha de lactoacidosis asociada a la metformina se deben instaurar sin demora las medidas de apoyo generales en un entorno hospitalario y se debe suspender inmediatamente la administración de JENTADUETO. Para los pacientes que están en tratamiento con JENTADUETO y reciben un diagnóstico o tienen una sospecha clara de lactoacidosis, se recomienda iniciar la hemodiálisis sin demora para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (el metformina hydrochloride se puede eliminar por diálisis con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas). Con frecuencia la hemodiálisis dio como resultado la neutralización de los síntomas y la recuperación.

Informe a los pacientes y a sus familias acerca de los síntomas de lactoacidosis y, si estos síntomas se presentan, se les debe indicar que suspendan la administración de JENTADUETO y comuniquen estos síntomas a su proveedor de atención médica.

Para cada uno de los factores de riesgo posibles y conocidos de la lactoacidosis asociada a la metformina, a continuación se presentan recomendaciones para reducir el riesgo de que ocurra y controlarla:

Insuficiencia renal: Los casos de lactoacidosis asociada a la metformina detectados durante la farmacovigilancia ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de lactoacidosis asociada a la metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal ya que la metformina se excreta principalmente por vía renal. Las recomendaciones clínicas de acuerdo con la función renal del paciente son: [*consulte Posología y administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*]:

- Antes de iniciar la administración de JENTADUETO, obtenga la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- JENTADUETO está contraindicado en pacientes que tienen una TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m² [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- No se recomienda iniciar el tratamiento con JENTADUETO en pacientes con una TFGe entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².
- Obtenga la TFGe como mínimo de manera anual en todos los pacientes que reciben JENTADUETO. En los pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal (p. ej. ancianos), se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia.
- En pacientes que están recibiendo JENTADUETO y su TFGe posteriormente cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m², evalúe la relación riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

Interacciones medicamentosas: El uso concomitante de JENTADUETO con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de lactoacidosis asociada a la metformina: los que afectan la función renal, provocan cambios hemodinámicos significativos, interfieren en el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*]. Por lo tanto, considere la posibilidad de una vigilancia más frecuente de los pacientes.

65 años de edad o más: El riesgo de sufrir lactoacidosis asociada a la metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evalúe la función renal con mayor frecuencia en los pacientes ancianos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Estudios radiológicos con material de contraste: La administración intravascular de materiales de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha provocado una reducción aguda de la función renal y la aparición de lactoacidosis. Interrumpa la administración de JENTADUETO al momento o antes de un procedimiento de obtención de imágenes con material de contraste yodado en pacientes con una TFGe entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes que van a recibir material de contraste yodado administrado por vía intraarterial. Una vez transcurridas 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes, vuelva a evaluar la TFGe y reinicie la administración de JENTADUETO si la función renal se ha estabilizado.

Operaciones y otros procedimientos: La restricción del consumo de líquidos y alimentos debido a una operación u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de hipovolemia, hipotensión e insuficiencia renal. Se debe suspender transitoriamente la administración de JENTADUETO mientras los pacientes tienen restringido el consumo de líquidos y alimentos.

Estados hipóxicos: Varios de los casos de lactoacidosis asociada a la metformina detectados durante la farmacovigilancia ocurrieron en circunstancias de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañaba de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (choque), el infarto agudo de miocardio, la septicemia y otras afecciones vinculadas a la hipoxemia se han asociado a la lactoacidosis y también pueden causar azoemia prerrenal. Si ocurren estos eventos, suspenda la administración de JENTADUETO.

Consumo excesivo de alcohol: El alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de sufrir lactoacidosis asociada a la metformina. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras están recibiendo JENTADUETO.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática han tenido episodios de lactoacidosis asociada a la metformina. Esto puede ocurrir debido a un aclaramiento de lactato deficiente que provocó un aumento de las concentraciones sanguíneas de lactato. Por lo tanto, se debe evitar el uso de JENTADUETO en pacientes con signos clínicos o de laboratorio que indiquen enfermedad hepática.

5.2 Pancreatitis

Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de pancreatitis aguda, incluso mortal, en pacientes que tomaban linagliptina. Preste atención especial a la aparición de posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, suspenda de inmediato la administración de JENTADUETO e instaure el tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis corren un mayor riesgo de padecer esta enfermedad durante el tratamiento con JENTADUETO.

5.3 Insuficiencia cardíaca

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 y la insuficiencia cardíaca en ensayos de resultados cardiovasculares de otros dos miembros de la clase de los inhibidores de la DPP-4. En estos ensayos se evaluó a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y cardioangioesclerosis.

Se deben tomar en cuenta los riesgos y beneficios de JENTADUETO antes de iniciar el tratamiento en pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca, como por ejemplo los que tengan antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y observar a estos pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia

cardíaca durante el tratamiento. Informe a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y dígalos que los comuniquen de inmediato. Si ocurre insuficiencia cardíaca, evalúe y controle según el tratamiento de referencia habitual y piense en interrumpir JENTADUETO.

5.4 Uso con medicamentos que han demostrado causar hipoglucemia

Linagliptin

Se sabe que los secretagogos de insulina y la insulina causan hipoglucemia. En un ensayo clínico, la linagliptin administrada en politerapia con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) generó una mayor tasa de hipoglucemia que el placebo [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. La linagliptin administrada en politerapia con insulina a sujetos con insuficiencia renal grave generó una mayor tasa de hipoglucemia [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Por consiguiente, podría ser necesario reducir la dosis de secretagogo de insulina o de insulina para aminorar el riesgo de hipoglucemia si estos se administran en politerapia con JENTADUETO [consulte *Interacciones medicamentosas (7.3)*].

Metformin

Los pacientes que reciben metformin sola en circunstancias de uso normales no presentan hipoglucemia; sin embargo, esta sí podría aparecer en situaciones de consumo calórico insuficiente, cuando el ejercicio energético no se vea compensado por el consumo calórico o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como las SU y la insulina) o el etanol. Los pacientes ancianos, débiles o desnutridos, aquellos que sufren insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o los que están en estado de embriaguez son particularmente propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y las personas tratadas con bloqueantes adrenérgicos β .

5.5 Reacciones de hipersensibilidad

Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos graves de reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, angioedema y dermatitis exfoliativas, en pacientes tratados con linagliptin (uno de los componentes de JENTADUETO). Estas reacciones se manifestaron durante los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento con linagliptin y en algunos casos, incluso después de la primera dosis. Si se sospecha la presencia de una hipersensibilidad grave, suspenda el tratamiento con JENTADUETO, evalúe si hay otras causas posibles del evento e instaure otro tratamiento antidiabético.

También se han comunicado casos de angioedema con otros inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Proceda con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema secundario a otro inhibidor de la DPP-4, porque se desconoce si tales pacientes estarán predispuestos a sufrir angioedema con JENTADUETO.

5.6 Concentraciones de vitamina B₁₂

En ensayos clínicos controlados de metformin, de 29 semanas de duración, en cerca del 7% de los pacientes tratados con metformin que previamente presentaban concentraciones séricas normales de vitamina B₁₂ se observaron descensos de estos niveles a valores por debajo de la normalidad, sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, tales descensos, atribuibles posiblemente a interferencia en la absorción de esta vitamina por el complejo factor intrínseco-B₁₂, muy rara vez se asocian a anemia o a manifestaciones neurológicas debido a la corta duración (menos de 1 año) de los ensayos clínicos. Este riesgo podría ser más pertinente a los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con metformin, y durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de reacciones adversas de origen hematológico y neurológico. El descenso de las concentraciones de vitamina B₁₂ parece ser rápidamente reversible si se suspende el tratamiento con metformin o se administran suplementos de esta vitamina. En los pacientes tratados con JENTADUETO se recomienda determinar anualmente los parámetros hematológicos, y cualquier anomalía aparente deberá estudiarse y tratarse de forma adecuada. Ciertas personas con consumo o absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio parecen estar predispuestas a presentar descensos de las concentraciones de vitamina B₁₂ a valores por debajo de la normalidad. En estos pacientes podría ser de utilidad determinar sistemáticamente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ en intervalos de 2 a 3 años.

5.7 Artralgia intensa e incapacitante

Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de artralgia intensa e incapacitante en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. El tiempo transcurrido después de iniciar el tratamiento con el fármaco hasta la aparición de los síntomas varió de un día a años. Los pacientes notaron el alivio de los síntomas tras suspender el medicamento. Un subgrupo de pacientes volvió a sufrir los síntomas cuando reanudaron el tratamiento con el mismo fármaco o con otro inhibidor de la DPP-4. Considere los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa del dolor articular intenso y suspenda el fármaco si corresponde.

5.8 Penfigoide ampuloso

Durante la farmacovigilancia se han comunicado casos de penfigoide ampuloso que requirieron hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4. En los casos comunicados, los pacientes en general se recuperaron con el uso tópico o sistémico de tratamiento inmunodepresor y la interrupción del inhibidor de la DPP-4. Indique a los pacientes que comuniquen la formación de ampollas o erosiones mientras están recibiendo JENTADUETO. Ante la sospecha de penfigoide ampuloso, se debe suspender la administración de JENTADUETO y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y su tratamiento correspondiente.

5.9 Resultados macrovasculares

No hay estudios clínicos que ofrezcan pruebas concluyentes de que el riesgo cardiovascular se reduzca con la linagliptin o la metformin.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Linagliptin/metformin

Se evaluó la seguridad de la linagliptin (dosis diaria: 5 mg) administrada en politerapia con metformin (dosis diaria media: alrededor de 1800 mg) en 2816 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante ≥ 12 semanas en ensayos clínicos.

Se llevaron a cabo tres estudios controlados con placebo sobre linagliptin + metformin: 2 de 24 semanas y 1 de 12 semanas. En los tres estudios clínicos controlados con un placebo, el evento adverso que afectó a $\geq 5\%$ de los pacientes que recibían linagliptin + metformin (n = 875) y con mayor frecuencia que a los pacientes que recibieron el placebo + metformin (n = 539) fue la rinofaringitis (5.7 frente al 4.3%).

En la tabla 1 se indican los eventos adversos comunicados en un estudio con diseño factorial de 24 semanas de duración en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron linagliptin + metformin con más frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo.

Tabla 1 Reacciones adversas comunicadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con linagliptin + metformin y con mayor frecuencia que en los que recibieron el placebo en un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración

	Placebo n = 72	Linagliptin en monoterapia n = 142	Metformin en monoterapia n = 291	Linagliptin y metformin en politerapia n = 286
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Rinofaringitis	1 (1.4)	8 (5.6)	8 (2.7)	18 (6.3)

Diarrea	2 (2.8)	5 (3.5)	11 (3.8)	18 (6.3)
---------	---------	---------	----------	----------

Otras reacciones adversas comunicadas en estudios clínicos de pacientes tratados con linagliptin + metformin fueron hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema o hiperreactividad bronquial), tos, disminución del apetito, náuseas, vómitos, prurito y pancreatitis.

Linagliptin

Entre las reacciones adversas comunicadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con linagliptin 5 mg y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo figuran: rinitis alérgica (7.0% frente al 6.1%), diarrea (3.3% frente al 3.0%) y tos (2.1% frente al 1.4%).

Los índices de otras reacciones adversas observadas con linagliptin 5 mg frente al placebo cuando esta se administró en politerapia con antidiabéticos específicos fueron: infección de las vías urinarias (3.1% frente al 0%) e hipertrigliceridemia (2.4% frente al 0%) cuando se administró linagliptin como tratamiento complementario a una sulfonilurea; hiperlipidemia (2.7% frente al 0.8%) y aumento de peso (2.3% frente al 0.8%) cuando se administró linagliptin como tratamiento complementario a la pioglitazone; y estreñimiento (2.1% frente al 1%) cuando se administró linagliptin como tratamiento complementario a la insulina basal.

Otras reacciones adversas notificadas en estudios clínicos durante el tratamiento con linagliptin en monoterapia fueron hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exfoliación cutánea localizada o hiperreactividad bronquial) y mialgia. En el programa del estudio clínico, se comunicó pancreatitis a razón de 15.2 casos cada 10,000 años-paciente de exposición durante el tratamiento con linagliptin, en comparación con 3.7 casos cada 10,000 años-paciente de exposición durante el tratamiento de comparación (placebo y el fármaco activo de referencia sulfonilurea). Se notificaron tres casos adicionales de pancreatitis después de la última dosis administrada de linagliptin.

Metformin

Las reacciones adversas más frecuentes causadas por el inicio de un tratamiento con metformin son diarrea, náuseas/vómitos, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal y cefalea.

Hipoglucemia

Linagliptin/metformin

En un estudio de diseño factorial de 24 semanas de duración, se comunicó hipoglucemia en 4 (1.4%) de los 286 sujetos tratados con linagliptin + metformin, 6 (2.1%) de los 291 tratados con metformin y 1 (1.4%) de los 72 que recibieron el placebo. Cuando la linagliptin se administró en politerapia con metformin y una sulfonilurea, 181 (22.9%) de los 792 pacientes comunicaron hipoglucemia, frente a 39 (14.8%) de los 263 que recibieron el placebo en politerapia con metformin y una sulfonilurea. Las reacciones adversas de hipoglucemia abarcaron a todos los episodios notificados de hipoglucemia. En algunos pacientes no fue necesario hacer una determinación concurrente de la glucemia o, si esta se realizó, el resultado fue normal. Por consiguiente, no es posible determinar en forma concluyente si la totalidad de estos informes refleja casos reales de hipoglucemia.

Linagliptin

En el estudio de pacientes que recibían linagliptin como tratamiento complementario a una dosis estable de insulina durante un período de hasta 52 semanas (n = 1261), no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos que recibieron linagliptin (31.4%) o placebo (32.9%) en cuanto a la incidencia de hipoglucemia informada por el investigador, definida como todo episodio sintomático o asintomático con valores de glucemia ≤ 70 mg/dl obtenidos mediante automedición.

Administración en presencia de insuficiencia renal

Se comparó la linagliptin con un placebo como tratamiento complementario a un esquema antidiabético previo durante 52 semanas en 133 pacientes que tenían insuficiencia renal grave (TFG estimada < 30 ml/min). Durante las primeras 12 semanas del estudio se mantuvo estable el tratamiento antidiabético de base, compuesto de insulina, sulfonilurea, glinidas y pioglitazone. Durante el resto del estudio se permitió hacer ajustes de las dosis del tratamiento antidiabético de base.

En general, la incidencia de eventos adversos como hipoglucemia grave fue similar a la observada en otros ensayos con linagliptin. La incidencia observada de hipoglucemia fue más alta (linagliptin, 63% en comparación con el placebo, 49%) debido a un incremento de los eventos hipoglucémicos asintomáticos, en especial durante el período de 12 semanas iniciales en que se mantuvieron estables los tratamientos hipoglucemiantes de base. Diez pacientes tratados con linagliptin (15%) y 11 pacientes que recibieron el placebo (17%) refirieron al menos un episodio hipoglucémico sintomático confirmado (acompañado de glucemia ≤ 54 mg/dl determinada por pinchazo en el dedo). Durante el mismo período, se comunicaron eventos hipoglucémicos graves, definidos como todo evento que precisó ayuda de otra persona que administrara activamente carbohidratos, glucagón u otras medidas de reanimación, en 3 (4.4%) de los pacientes tratados con linagliptin y 3 (4.6%) de los que recibieron el placebo. Se notificaron eventos considerados como potencialmente mortales o que requirieron hospitalización en 2 (2.9%) de los pacientes tratados con linagliptin y 1 (1.5%) de los que recibieron el placebo.

La función renal, evaluada en función de los valores medios de TFG y aclaramiento de creatinina, no varió durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

Análisis clínicos

Linagliptin

Aumento del ácido úrico: Las variaciones en los valores de laboratorio que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de linagliptin y $\geq 1\%$ más que en el grupo de placebo fueron los aumentos en el ácido úrico (1.3% en el grupo de placebo, 2.7% en el grupo de linagliptin).

Aumento de la lipasa: En un ensayo clínico controlado con placebo con linagliptin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y micro o macroalbuminuria, se observó una media de incremento del 30% en las concentraciones de lipasa desde el inicio hasta las 24 semanas en el grupo de linagliptin, en comparación con una media de disminución del 2% en el grupo de placebo. Se observaron niveles de lipasa superiores a 3 veces el límite superior de lo normal en el 8.2% de los pacientes del grupo de linagliptin, frente al 1.7% de los pacientes del grupo de placebo.

Metformin

Disminución de la absorción de vitamina B₁₂: El tratamiento a largo plazo con metformin se ha relacionado con una disminución de la absorción de vitamina B₁₂ que, en casos muy poco comunes, puede causar deficiencia de vitamina B₁₂ clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica) [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

6.2 Farmacovigilancia

Durante el período de farmacovigilancia se han identificado las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, en general no es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Linagliptin

- Pancreatitis aguda, incluso mortal [consulte Indicaciones y uso (1.2) y Advertencias y precauciones (5.2)]
- Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema y dermatitis exfoliativas [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Artralgia intensa e incapacitante [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Penfigoide ampollosa [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Exantema
- Úlceras bucales, estomatitis

Metformin

- Lesiones hepáticas colestásicas, hepatocelulares y hepatocelulares mixtas.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Interacciones medicamentosas con metformin

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramate u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamide, acetazolamide o dichlorphenamide) suelen reducir la concentración sérica de bicarbonato e inducir desequilibrios no aniónicos y acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con JENTADUETO puede aumentar el riesgo de lactoacidosis. Considere la posibilidad de realizar una vigilancia más frecuente de estos pacientes [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

Fármacos que reducen el aclaramiento de la metformin

El uso concomitante de fármacos que interfieren en los sistemas comunes de transporte tubular renal que participan en la eliminación de la metformin por vía renal (p. ej., inhibidores de transportadores de cationes orgánicos-2 [OCT2]/extrusión de toxinas y multifármacos [MATE] como ranolazine, vandetanib, dolutegravir y cimetidine) podría aumentar la exposición sistémica a la metformin y aumentar el riesgo de lactoacidosis [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Considere los riesgos y los beneficios del uso concomitante.

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformin en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras están recibiendo JENTADUETO.

7.2 Interacciones medicamentosas con linagliptin

Inductores de la glucoproteína P o las enzimas CYP3A4

La rifampin disminuyó la exposición de la linagliptin, lo que sugiere que la eficacia de esta última puede disminuir si se administra en politerapia con un inductor potente de la gp-P o CYP3A4. Ya que JENTADUETO es una combinación de linagliptin y metformin en dosis fijas, se recomienda enfáticamente recurrir a otros tratamientos (que no contengan linagliptin) en caso de que sea necesaria la administración concomitante con un inductor potente de la gp-P o CYP 3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Secretagogos de insulina o insulina

La administración conjunta de JENTADUETO con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina podría requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

7.4 Fármacos que afectan el control de la glucemia

Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden inducir el descontrol glucémico. Entre estos fármacos figuran: tiazidas y otros diuréticos; corticosteroides; fenotiazinas; productos tiroideos; estrogen, anticonceptivos orales; phenytoin; nicotinic acid; simpatomiméticos; fármacos antagonistas del calcio, e isoniazid. Si tales fármacos se administran a un paciente que recibe JENTADUETO, este deberá ser observado estrechamente para mantener un control adecuado de la glucemia [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Los pacientes tratados con JENTADUETO que dejen de tomar estos fármacos deberán ser observados estrechamente para detectar hipoglucemia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos limitados sobre el uso de JENTADUETO y linagliptin en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado a JENTADUETO o asociado a linagliptin de defectos congénitos graves y pérdida del embarazo. En los estudios publicados con uso de metformin durante el embarazo no se ha informado de una asociación clara entre la metformin y riesgos de defectos congénitos graves o de pérdida del embarazo [*consulte Datos*]. Si existen riesgos para la madre y el feto asociados a la diabetes mal controlada durante el embarazo [*consulte Consideraciones clínicas*].

En estudios de reproducción con animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró la combinación de linagliptin y metformin a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis similares a la máxima dosis clínica recomendada, en función de la exposición [*consulte Datos*].

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves es del 6 al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con HbA1c > 7 y se ha informado que es del 20 al 25% en mujeres con HbA1c > 10. El riesgo de fondo estimado de pérdida del embarazo para la población que se indica es desconocido. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y pérdida del embarazo en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo maternal y/o embriofetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo para la madre de presentar cetoacidosis diabética, preeclampsia y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo para el feto de sufrir defectos congénitos graves, mortinatos y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en seres humanos

En los datos publicados provenientes de estudios posteriores a la comercialización no se ha informado de una asociación clara entre la metformin y los defectos congénitos graves, pérdida del embarazo o resultados adversos para la madre o el feto cuando se utilizó metformin durante el embarazo. No obstante, estos estudios no pueden establecer de manera definitiva la ausencia de riesgos asociados a la metformin debido a limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño y grupos de comparación desiguales.

Datos en animales

La linagliptin y la metformin, que son los componentes de JENTADUETO, se coadministraron a ratas Wistar Han preñadas durante el período de organogénesis. No se observaron resultados adversos en el desarrollo con dosis similares a la máxima dosis recomendada en seres humanos, en función de la exposición. En dosis más elevadas asociadas a toxicidad materna, el componente metformin de la combinación se asoció a una mayor incidencia de malformaciones de las costillas y omóplatos del feto en ≥ 9 veces una dosis clínica de 2000 mg, en función de la exposición.

Linagliptin

No se observaron resultados adversos en el desarrollo cuando se administró linagliptin a ratas Wistar Han y conejas himalayas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 240 mg/kg y 150 mg/kg, respectivamente. Estas dosis representan alrededor de 943 veces la dosis clínica de 5 mg en ratas y 1943 veces la dosis clínica de 5 mg en conejas, en función de la exposición. No se observaron resultados adversos funcionales, conductuales o en la reproducción en las crías tras la administración de linagliptin a ratas Wistar Han desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia en dosis 49 veces la dosis clínica de 5 mg, en función de la exposición.

Metformin hydrochloride

El metformin hydrochloride no causó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a conejas preñadas en dosis de hasta 600 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Esto representa una exposición de aproximadamente 6 veces la dosis clínica de 2000 mg, en función del área de superficie corporal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información acerca de la presencia de JENTADUETO o la linagliptin en la leche materna, los efectos que tiene en los lactantes o los efectos en la producción de leche. No obstante, la linagliptin está presente en la leche de rata. En algunos estudios publicados se informa que la metformin está presente en la leche materna [consulte Datos]. No obstante, no hay suficiente información para determinar los efectos de la metformin en el lactante alimentado con leche materna y no hay información disponible sobre los efectos de la metformin en la producción de leche. Por lo tanto, deben tenerse en cuenta los beneficios de la alimentación con leche materna para el desarrollo y para la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir JENTADUETO y cualquier posible efecto adverso sobre el niño lactante a causa de JENTADUETO o de la afección subyacente de la madre.

Datos

En los estudios clínicos publicados sobre lactancia se informa que la metformin está presente en la leche materna y esto dio como resultado dosis a los lactantes de alrededor del 0.11% al 1% de la dosis para la madre ajustada en función del peso y un cociente de leche/plasma de entre 0.13 y 1. No obstante, los estudios no estaban diseñados para establecer definitivamente el riesgo del uso de metformin durante la lactancia debido al tamaño pequeño de la muestra y los datos limitados de eventos adversos en los lactantes.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductor

Hable con las mujeres premenopáusicas de la posibilidad de que ocurra un embarazo no deseado, ya que el tratamiento con metformin puede causar ovulación en algunas mujeres con anovulación.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JENTADUETO en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

La linagliptin se excreta mínimamente por vía renal; sin embargo, la metformin se excreta en gran proporción por dicha vía [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

Linagliptin

Se trató con linagliptin 5 mg a 4040 pacientes con diabetes tipo 2 en 15 estudios clínicos de linagliptin: 1085 (27%) de los pacientes tenían 65 años o más, mientras que 131 (3%) tenían 75 años o más. De estos pacientes, 2566 fueron inscritos en 12 estudios con doble enmascaramiento y controlados con placebo; 591 (23%) tenían 65 años o más, mientras que 82 (3%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes. Por consiguiente, no se recomienda hacer ningún ajuste de dosis en la población de pacientes de edad avanzada. Aunque en los ensayos clínicos de linagliptin no se identificaron diferencias entre la respuesta de los pacientes ancianos y los más jóvenes, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de edad más avanzada presenten una mayor sensibilidad.

Metformin

En los estudios clínicos controlados de metformin no se incluyó un número suficiente de pacientes ancianos como para determinar si estos presentan una respuesta diferente de la de pacientes más jóvenes; sin embargo, en otras experiencias clínicas notificadas no se identificó ninguna diferencia entre las respuestas de los pacientes ancianos y los jóvenes. En general, se debe tener precaución al seleccionar la dosis de un paciente anciano y normalmente se debe comenzar con la dosis más baja del intervalo de dosis, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuidas y de la enfermedad concomitante u de otro tratamiento farmacológico y el mayor riesgo de lactoacidosis. Evalúe la función renal con mayor frecuencia en pacientes ancianos [consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Insuficiencia renal

Metformin se excreta principalmente por vía renal y el riesgo de acumulación de metformin y lactoacidosis aumenta con el grado de insuficiencia renal. JENTADUETO está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave, pacientes que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1.73 m² [consulte Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

Si se suspende la administración de JENTADUETO porque hay indicios de insuficiencia renal, se puede continuar con la administración de linagliptin como comprimido único con la misma dosis diaria total de 5 mg. No se recomienda hacer ajustes de la dosis de linagliptin en pacientes con insuficiencia renal.

8.7 Insuficiencia hepática

El uso de metformin en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de lactoacidosis. No se recomienda el uso de JENTADUETO en pacientes con insuficiencia hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

10 SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis de JENTADUETO, póngase en contacto con un Centro de Toxicología. Tome las medidas de apoyo usuales (p. ej., eliminación del material sin absorber del tubo gastrointestinal, vigilancia clínica y tratamiento complementario) según lo imponga el estado clínico del paciente. La eliminación de la linagliptin por hemodiálisis o diálisis peritoneal resulta poco probable. Sin embargo, la metformin sí se puede eliminar por diálisis con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en presencia de buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis podría resultar útil en parte para eliminar la metformin acumulada de pacientes en quienes se sospeche una sobredosis de JENTADUETO.

Linagliptin

Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos que recibieron dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptin (equivalente a 120 veces la dosis diaria recomendada), no se observó ninguna reacción clínica adversa relacionada con la dosis. No existen datos sobre la administración de dosis superiores a los 600 mg a seres humanos.

Metformin

Se han comunicado casos de sobredosis de metformin, incluida la ingestión de cantidades superiores a los 50 gramos. Se comunicó hipoglucemia en alrededor del 10% de los casos, aunque no se ha establecido ninguna asociación causal con la metformin. Alrededor del 32% de los casos de sobredosis de metformin estuvieron asociados a lactoacidosis [consulte el recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].

11 DESCRIPCIÓN

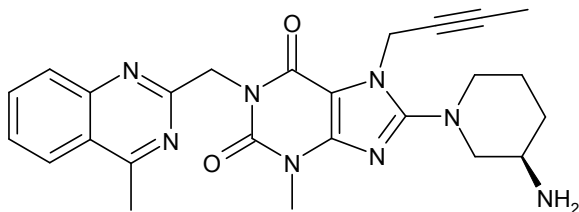
JENTADUETO tablets contiene dos fármacos antihiper glucemiantes orales utilizados en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: linagliptin y metformin hydrochloride.

Linagliptin

La linagliptin es un inhibidor activo por vía oral de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4).

La descripción química de la linagliptin es 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metil]-1H-purina-2,6-diona.

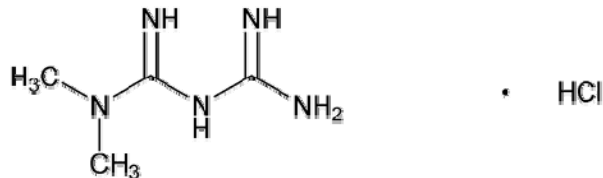
La fórmula empírica es C₂₅H₂₈N₈O₂ y el peso molecular es 472.54 g/mol. La fórmula estructural es:



La linagliptin es una sustancia sólida de blanca a amarillenta, no higroscópica o sólo ligeramente higroscópica. Es muy ligeramente soluble en agua (0.9 mg/ml). La linagliptin es soluble en metanol (aprox. 60 mg/ml), moderadamente soluble en etanol (aprox. 10 mg/ml), muy ligeramente soluble en isopropanol (< 1 mg/ml) y muy ligeramente soluble en acetona (aprox. 1 mg/ml).

Metformin hydrochloride

El metformin hydrochloride (clorhidrato de diamida *N,N*-dimetilimidodicarbonimídica) no guarda ninguna relación química o farmacológica con ninguna otra clase de fármacos antihiperoglucemiantes orales. El metformin hydrochloride es un compuesto cristalino de blanco a blancuzco con una fórmula molecular de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y un peso molecular de 165.63 g/mol. El metformin hydrochloride es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pKa de la metformin es de 12.4. El pH de una solución acuosa de metformin hydrochloride al 1% es de 6.68. La fórmula estructural es:



JENTADUETO

JENTADUETO está disponible en forma de comprimidos para administración oral que contienen 2.5 mg de linagliptin y 500 mg de metformin hydrochloride (JENTADUETO 2.5 mg/500 mg), 850 mg de metformin hydrochloride (JENTADUETO 2.5 mg/850 mg) o 1000 mg de metformin hydrochloride (JENTADUETO 2.5 mg/1000 mg). Cada comprimido recubierto de JENTADUETO contiene los siguientes excipientes: arginina; almidón de maíz; copovidona; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio; dióxido de titanio; propilenglicol; hipromelosa; talco; óxido férrico amarillo (2.5 mg/500 mg; 2.5 mg/850 mg) u óxido férrico rojo (2.5 mg/850 mg; 2.5 mg/1000 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

JENTADUETO

JENTADUETO contiene dos fármacos antihiperoglucemiantes que tienen mecanismos de acción complementarios para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: linagliptin, que es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), y metformin, que pertenece a la clase de las biguanidas.

Linagliptin

La linagliptin es un inhibidor de la enzima DPP-4, la cual descompone dos hormonas incretinas: el péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP). Por consiguiente, la linagliptin incrementa la concentración de las hormonas incretinas activas, lo que estimula la liberación de insulina de forma dependiente de la glucosa y disminuye las concentraciones de glucagón en la circulación. Ambas hormonas incretinas participan en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. El organismo segrega hormonas incretinas a un nivel basal bajo a lo largo del día y estos niveles aumentan inmediatamente después de la ingestión de alimentos. El GLP-1 y el GIP incrementan la biosíntesis de la insulina y su secreción desde las células pancreáticas beta en presencia de valores normales y elevados de glucemia. Asimismo, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón desde las células pancreáticas α , lo que ocasiona una reducción de la secreción hepática de glucosa.

Metformin

La metformin es un fármaco antihiperoglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que reduce la glucemia basal y posprandial en plasma. Sus mecanismos de acción farmacológicos difieren de las demás clases de antihiperoglucemiantes orales: la metformin reduce la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción de glucosa en el intestino y mejora la sensibilidad a la insulina gracias a que aumenta la captación y utilización de glucosa periférica. A diferencia de las SU, la metformin no induce la hipoglucemia ni en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ni en sujetos normales (salvo en circunstancias especiales) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)] y tampoco causa hiperinsulinemia. En el tratamiento con metformin, la secreción de insulina permanece inalterada y hasta puede que disminuyan las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta insulínica en plasma en el transcurso de un día.

12.2 Farmacodinámica

Linagliptin

La linagliptin se une a la DPP-4 de forma reversible y aumenta las concentraciones de hormonas incretinas. La linagliptin aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que mejora la regulación de la homeostasis glucémica. La linagliptin se une selectivamente a la DPP-4 e inhibe su actividad también de forma selectiva, pero no inhibe la actividad *in vitro* de la DPP-8 o DPP-9 en concentraciones que se aproximan a las exposiciones terapéuticas.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, con diseño cruzado de cuatro vías, controlado con un placebo y comparado con un fármaco activo, se administró a 36 sujetos sanos una única dosis oral de linagliptin 5 mg, linagliptin 100 mg (20 veces la dosis recomendada), moxifloxacina y un placebo. No se observó ningún aumento en el QTc ni con la dosis recomendada de 5 mg ni con la dosis de 100 mg. Con la dosis de 100 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de la linagliptin fueron unas 38 veces más altas que las concentraciones máximas que se observan luego de la dosis de 5 mg.

12.3 Farmacocinética

JENTADUETO

Los resultados de un estudio de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de JENTADUETO (linagliptin/metformin hydrochloride) 2.5 mg/500 mg, 2.5 mg/850 mg y 2.5 mg/1000 mg son bioequivalentes a la coadministración de las correspondientes dosis de linagliptin y metformin en comprimidos separados. La administración de la combinación de linagliptin 2.5 mg/metformin hydrochloride 1000 mg en dosis fijas con alimentos no produjo ningún cambio en la exposición global de la linagliptin. Tampoco varió el ABC de la metformin; sin embargo, la media de la concentración máxima de metformin en suero disminuyó en un 18% cuando el fármaco se administró con alimentos. En condiciones posprandiales se observó una demora de 2 horas en el tiempo hasta las concentraciones máximas de metformin en suero. Es improbable que estos cambios tengan significación clínica.

Absorción

Linagliptin

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptin es alrededor de un 30%. Tras la administración oral, las concentraciones de linagliptin en plasma descienden de forma por lo menos bifásica con una semivida terminal larga (> 100 horas), la cual está relacionada con la unión saturable de la linagliptin a la DPP-4. Sin embargo, esta eliminación prolongada no contribuye a la acumulación del fármaco. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptin, según se ha determinado a partir de la administración oral de múltiples dosis de linagliptin 5 mg, es de 12 horas aproximadamente. Luego de la administración una vez al día, a la tercera dosis se alcanzan concentraciones plasmáticas en equilibrio de linagliptin 5 mg, y la $C_{\text{máx}}$ y el ABC aumentan en un factor de 1.3 respecto a los valores de la primera dosis. El ABC plasmático de la linagliptin aumentó de forma infraproporcional en el intervalo de dosis de 1 a 10 mg. La farmacocinética de la linagliptin es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Metformin

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformin hydrochloride administrado en ayunas oscila entre el 50% y el 60%, aproximadamente. Los estudios efectuados con dosis orales únicas de comprimidos de metformin de 500 a 1500 mg y de 850 a 2550 mg indican ausencia de linealidad farmacocinética conforme aumentan las dosis, lo cual se debe a una menor absorción y no a variaciones en la eliminación.

Distribución

Linagliptin

La media del volumen aparente de distribución en estado de equilibrio luego de una dosis intravenosa única de linagliptin 5 mg administrada a sujetos sanos es de alrededor de 1110 l, lo que indica que la linagliptin se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión de la linagliptin a las proteínas plasmáticas depende de la concentración y disminuye de cerca de un 99% a 1 nmol/l hasta un 75% a 89% a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 conforme aumenta la concentración de linagliptin. A altas concentraciones, donde la DPP-4 está totalmente saturada, del 70% al 80% de la linagliptin permanece unida a las proteínas plasmáticas y del 20% al 30% circula libremente en el plasma. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve afectada en pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Metformin

En promedio, el volumen aparente de distribución (V/F) de la metformin tras la administración de una dosis oral única de 850 mg de metformin hydrochloride en comprimidos de liberación inmediata fue de 654 ± 358 l. La unión de la metformin a proteínas plasmáticas es prácticamente nula, en contraposición a lo observado con las SU cuya unión a proteínas supera el 90%. La metformin se distribuye en los eritrocitos, probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas y los esquemas de administración habituales de los comprimidos de metformin, las concentraciones en estado de equilibrio de la metformin en plasma se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y suelen ser < 1 µg/ml. Durante los ensayos clínicos controlados de metformin, las concentraciones máximas de metformin en plasma no superaron los 5 µg/ml, ni siquiera con las dosis máximas.

Metabolismo

Linagliptin

Luego de la administración oral, la mayor parte (alrededor del 90%) de la linagliptin se excreta inalterada, lo que indica que el metabolismo representa una vía de eliminación poco importante. Una pequeña fracción de la linagliptin absorbida es metabolizada para formar un metabolito sin actividad farmacológica, que presenta una exposición en estado de equilibrio del 13.3% en relación con la linagliptin.

Metformin

La administración de dosis intravenosas únicas en sujetos normales demuestra que la metformin se excreta inalterada en la orina y no sufre un metabolismo hepático (no se ha identificado ningún metabolito en los seres humanos) ni excreción por vía biliar.

Excreción

Linagliptin

Después de la administración oral de una dosis de [^{14}C]-linagliptin a sujetos sanos, cerca del 85% de la radioactividad administrada se había eliminado a través del sistema enterohepático (80%) o en la orina (5%) al cabo de 4 días de la administración. El aclaramiento renal en estado de equilibrio fue de unos 70 ml/min.

Metformin

El aclaramiento renal es unas 3.5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la vía principal de eliminación de la metformin. Tras la administración oral, cerca del 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En la sangre, la semivida de eliminación es de unas 17.6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocítica podría ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

JENTADUETO: No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptin y la metformin tras la administración de JENTADUETO a pacientes afectados por insuficiencia renal [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Linagliptin: En condiciones de equilibrio, la exposición de la linagliptin en pacientes con insuficiencia renal leve fue similar a la observada en sujetos sanos. En condiciones de equilibrio, la exposición media de la linagliptin en pacientes con insuficiencia renal moderada aumentó (la $\text{ABC}_{\tau, \text{EE}}$ en un 71% y la $C_{\text{máx}}$ en un 46%) respecto a la observada en sujetos sanos. Este aumento no estuvo asociado a la prolongación de la semivida de acumulación o terminal ni al aumento de un factor de acumulación. La excreción renal de linagliptin fue inferior al 5% de la dosis administrada y no se vio afectada por la disminución de la función renal.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave mostraron exposiciones en estado de equilibrio un 40% más altas que las de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal (aumento del ABC en un 42% y de la $C_{\text{máx}}$ en un 35%). Para ambos grupos con diabetes mellitus tipo 2, la excreción renal fue de inferior al 7% de la dosis administrada.

Metformin: En pacientes con disminución de la función renal, la semivida de la metformin en plasma y sangre se prolonga y el aclaramiento renal disminuye [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Insuficiencia hepática

JENTADUETO: No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptin y la metformin tras la administración de JENTADUETO a pacientes afectados por insuficiencia hepática [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Linagliptin: En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A según Child-Pugh), la exposición en estado de equilibrio ($\text{ABC}_{\tau, \text{EE}}$) de la linagliptin fue un 25% menor y la $C_{\text{máx, EE}}$ fue un 36% menor que en los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh), el $\text{ABC}_{\tau, \text{EE}}$ de la linagliptin fue alrededor de 14% menor y la $C_{\text{máx, EE}}$ fue un 8% menor que en los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh) presentaron exposiciones de linagliptin similares en términos del ABC_{0-24} y una $C_{\text{máx}}$ un 23% menor que los sujetos sanos. Las reducciones de los parámetros farmacocinéticos observadas en los pacientes con insuficiencia hepática no produjeron reducciones en la inhibición de la DPP-4.

Metformin hydrochloride: No se han realizado estudios farmacocinéticos de la administración de metformin a pacientes afectados por insuficiencia hepática.

Índice de masa corporal (IMC)/Peso

Linagliptin: Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el IMC y el peso no tuvieron ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin.

Sexo

Linagliptin: Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin.

Metformin hydrochloride: Tras su análisis en función del sexo, los parámetros farmacocinéticos de la metformin no variaron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Análogamente, en estudios clínicos controlados de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de la metformin fue parecido en hombres y mujeres.

Población geriátrica

JENTADUETO: No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptin y la metformin tras la administración de JENTADUETO a pacientes geriátricos [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Linagliptin: Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin.

Metformin hydrochloride: Los reducidos datos procedentes de estudios farmacocinéticos controlados de la metformin en sujetos ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total de la metformin disminuye, la semivida se prolonga y la C_{\max} aumenta frente a lo observado en sujetos jóvenes sanos. Estos datos parecen indicar que la variación en la farmacocinética de la metformin con la edad puede atribuirse principalmente a la alteración de la función renal.

Población pediátrica

Aún no se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptin y la metformin tras la administración de JENTADUETO a pacientes pediátricos.

Raza

Linagliptin: Los datos farmacocinéticos disponibles, que abarcan a sujetos de raza blanca, origen hispano, raza negra y origen asiático, indican que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin.

Metformin hydrochloride: No se han realizado estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de la metformin en función de la raza. En estudios clínicos controlados sobre metformin en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue similar en personas de raza blanca (n = 249), raza negra (n = 51) y origen hispano (n = 24).

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones medicamentosas con JENTADUETO; sin embargo, sí se han llevado a cabo estudios por separado de cada componente de JENTADUETO (linagliptin y metformin hydrochloride).

Linagliptin

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vitro

La linagliptin es un inhibidor entre débil y moderado de la isoenzima CYP3A4 del CYP, pero no inhibe otras isoenzimas del CYP; tampoco induce isoenzimas del CYP, entre estas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A11.

La linagliptin es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y, en altas concentraciones, inhibe el transporte de la digoxin mediado por la gp-P. A partir de estos resultados y de estudios *in vivo* de interacciones medicamentosas, se considera poco probable que la linagliptin interactúe con otros sustratos de la gp-P en concentraciones terapéuticas.

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vivo

Los inductores potentes de la CYP3A4 o gp-P (p. ej., rifampin) reducen la exposición a linagliptin hasta concentraciones subterapéuticas y probablemente ineficaces. Se recomienda enfáticamente administrar una alternativa a la linagliptin a los pacientes que requieran estos fármacos. Algunos estudios *in vivo* aportaron pruebas de que la linagliptin tiene una baja predisposición a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, gp-P y OCT. No se recomienda hacer ningún ajuste de la dosis de linagliptin a partir de los resultados de los estudios farmacocinéticos descritos.

Tabla 2 Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica de la linagliptin

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de linagliptin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin el fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.0	
			ABC [†]	C _{máx}
No es necesario ajustar la dosis de linagliptin coadministrada con los siguientes fármacos:				
Metformin	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg una vez al día	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg dos veces al día	5 mg [#]	2.01	2.96
La eficacia de JENTADUETO podría disminuir si se administra en politerapia con inductores potentes de CYP3A4 o gp-P (p. ej., rifampin). Se recomienda enfáticamente administrar otros tratamientos [consulte <i>Interacciones medicamentosas (7.2)</i>].				
Rifampin	600 mg una vez al día	5 mg una vez al día	0.60	0.56

*Dosis múltiple (estado de equilibrio) a menos que se indique otra cosa

[#]Dosis única

[†]ABC = ABC(0 a 24 horas) para los tratamientos con dosis única y ABC = ABC(τ) para los tratamientos con dosis múltiples

u.v.d. = una vez al día

d.v.d. = dos veces al día

t.v.d. = tres veces al día

Tabla 3 Efecto de la linagliptin sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de linagliptin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin el fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	C _{máx}
No es necesario ajustar la dosis de los siguientes fármacos coadministrados:					
Metformin	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	metformin	1.01	0.89
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg una vez al día	glyburide	0.86	0.86
Pioglitazone	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	pioglitazone metabolito M-III metabolito M-IV	0.94 0.98 1.04	0.86 0.96 1.05
Digoxin	0.25 mg una vez al día	5 mg una vez al día	digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg una vez al día	10 mg una vez al día	simvastatin, simvastatin acid	1.34 1.33	1.10 1.21
Warfarin	10 mg [#]	5 mg una vez al día	R-warfarin S-warfarin IIN TP	0.99 1.03 0.93** 1.03**	1.00 1.01 1.04** 1.15**
Ethinylestradiol y levonorgestrel	ethinylestradiol 0.03 mg y levonorgestrel 0.150 mg una vez al día	5 mg una vez al día	ethinylestradiol levonorgestrel	1.01 1.09	1.08 1.13

*Dosis múltiple (estado de equilibrio) a menos que se indique otra cosa

[#]Dosis única

†ABC = ABC(∞) para los tratamientos con dosis única y ABC = ABC(τ) para los tratamientos con dosis múltiples

**ABC=ABC(0-168) y C_{máx} = E_{máx} para los criterios de valoración farmacodinámicos

IIN = Índice internacional normalizado

TP = Tiempo de protrombina

u.v.d. = una vez al día

t.v.d. = tres veces al día

Metformin hydrochloride

Tabla 4 Efecto del fármaco coadministrado en la exposición sistémica de la metformin plasmática

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin el fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	C _{máx}
No es necesario ajustar la dosis de los siguientes fármacos coadministrados:					
Furosemide	40 mg	850 mg	metformin	1.09‡	1.22‡
Nifedipine	10 mg	850 mg	metformin	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformin	0.90	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	metformin	1.05‡	1.07‡
Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal podrían aumentar la acumulación de metformin [consulte Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones medicamentosas (7.1)].					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40	1.61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica [consulte Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones medicamentosas (7.1)].					
Topiramate**	100 mg	500 mg	metformin	1.25	1.17

* La metformin y todos los fármacos coadministrados se proporcionaron en dosis únicas

† ABC = ABC(∞)

‡ Cociente de medias aritméticas

**En estado de equilibrio con topiramate 100 mg cada 12 horas y metformin 500 mg cada 12 horas; ABC = ABC(0-12horas)

Tabla 5 Efecto de la metformin sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin metformin) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	C _{máx}
No es necesario ajustar la dosis de los siguientes fármacos coadministrados:					
Glyburide	5 mg	500 mg§	glyburide	0.78‡	0.63‡
Furosemide	40 mg	850 mg	furosemide	0.87‡	0.69‡
Nifedipine	10 mg	850 mg	nifedipine	1.10§	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01§	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	ibuprofen	0.97¶	1.01¶

* La metformin y todos los fármacos coadministrados se proporcionaron en dosis únicas

† ABC = ABC(∞) a menos que se especifique otra cosa

‡ Cociente de las medias aritméticas; valor p de la diferencia < 0.05

§ Se comunica el ABC(0-24 horas)

¶ Cociente de medias aritméticas

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y alteración de la fertilidad

JENTADUETO

No se han llevado a cabo estudios en animales con los productos de JENTADUETO combinados para evaluar la carcinogenia, la mutagenia o la alteración de la fertilidad. Se realizaron estudios de toxicidad general con JENTADUETO en ratas de hasta 13 semanas.

Los datos siguientes se basan en los resultados de estudios efectuados por separado con linagliptin y metformin.

Linagliptin

La linagliptin no incrementó la incidencia de tumores en ratas macho y hembra en un estudio de 2 años con dosis de 6, 18 y 60 mg/kg. La máxima dosis de 60 mg/kg es cerca de 418 veces la dosis clínica de 5 mg/día en función de la exposición (ABC). La linagliptin no incrementó la incidencia de tumores en ratones en un estudio de 2 años con dosis de hasta 80 mg/kg (machos) y 25 mg/kg (hembras), que equivalen a unas 35 y 270 veces la dosis clínica en función de la exposición (ABC). En ratones hembra (80 mg/kg), la incidencia de linfoma aumentó con dosis más altas de linagliptin, equivalentes a 215 veces la dosis clínica en función de la exposición (ABC).

La linagliptin no tuvo acción mutágena ni clastógena con o sin activación metabólica en el ensayo Ames de mutagenia bacteriana, en una prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos.

En estudios de fertilidad realizados en ratas, la linagliptin no produjo efectos adversos en el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento, la fertilidad o la gestación de crías vivas hasta la dosis máxima de 240 mg/kg (unas 943 veces la dosis clínica en función de la exposición [ABC]).

Metformin hydrochloride

Se han realizado estudios a largo plazo sobre carcinogenia en ratas (duración de la administración: 104 semanas) y ratones (duración de la administración: 91 semanas) en dosis de hasta 900 y 1500 mg/kg/día inclusive, respectivamente. Estas dos dosis equivalen a unas 4 veces la máxima dosis diaria recomendada en seres humanos (2000 mg/kg/día) a partir de comparaciones del área de superficie corporal. No se encontró ningún indicio de carcinogenia con la metformin en ratones macho o hembra. Análogamente, no se observó ningún potencial tumorigeno con la metformin en ratas macho. Sin embargo, en las ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día aumentó la incidencia de pólipos benignos en el estroma uterino.

No hubo ningún indicio de potencial mutágeno de la metformin en las siguientes pruebas *in vitro*: ensayos Ames (*Salmonella typhimurium*), ensayo de mutación genética (células de linfoma de ratón) o ensayo de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados del ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón también fueron negativos.

No se vio afectada la fertilidad de ratas macho y hembra cuando se les administró metformin en dosis de hasta 600 mg/kg/día, lo que equivale a unas 2 veces la MDRH a partir de comparaciones del área de superficie corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La coadministración de linagliptin y metformin se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con dieta y ejercicio, así como en politerapia con sulfonilurea.

No se han realizado estudios sobre la eficacia clínica de JENTADUETO; sin embargo, en sujetos sanos se demostró la bioequivalencia entre JENTADUETO y la linagliptin y metformin coadministradas en comprimidos separados.

14.1 Politerapia inicial con linagliptin y metformin

Un total de 791 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con control inadecuado de la glucemia con dieta y ejercicio participaron en la parte de 24 semanas aleatorizada y con doble enmascaramiento de este estudio factorial y controlado con un placebo, diseñado para evaluar la eficacia de la linagliptin como tratamiento inicial con metformin. Los pacientes que recibían un antihiper glucemiante (52%) fueron sometidos a un periodo de reposo farmacológico durante 4 semanas. Después del periodo de reposo farmacológico y tras finalizar un periodo de preinclusión de 2 semanas con placebo y enmascaramiento simple, los pacientes que presentaban un control de la glucemia inadecuado (A1C ≥ 7.0 a $\leq 10.5\%$) fueron aleatorizados. Los pacientes que presentaban un control de la glucemia inadecuado (A1C ≥ 7.5 a $< 11.0\%$) y que no recibían antihiper glucemiantes al ingresar al estudio (48%) entraron de inmediato al periodo de preinclusión de 2 semanas con enmascaramiento simple con administración de un placebo, y luego fueron aleatorizados. La aleatorización se estratificó según el valor inicial de A1C ($< 8.5\%$ frente a $\geq 8.5\%$) y el tratamiento previo con antidiabéticos orales (ninguno frente a monoterapia). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:2:2:2:2 al grupo que recibió el placebo o a uno de los 5 grupos que recibieron tratamiento activo. Cerca del mismo número de pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento inicial con 5 mg de linagliptin una vez al día, 500 mg o 1000 mg de metformin dos veces al día o 2.5 mg de linagliptin dos veces al día en politerapia con 500 mg o 1000 mg

de metformin dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron determinados objetivos de glucemia durante el estudio recibieron tratamiento de rescate con una sulfonilurea, thiazolidinedione o insulina.

El tratamiento inicial con la combinación de linagliptin y metformin produjo mejorías significativas en el valor de A1C y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo, con la metformin sola y con la linagliptin sola (tabla 6, figura 1). La media ajustada para la diferencia de tratamientos en el valor de A1C entre el inicio y la semana 24 (IUOR) fue: -0.5% (IC del 95%: -0.7, -0.3; $p < 0.0001$) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg dos veces al día, frente a metformin 1000 mg dos veces al día; -1.1% (IC del 95%: -1.4, -0.9; $p < 0.0001$) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg dos veces al día, frente a linagliptin 5 mg una vez al día; -0.6% (IC del 95%: -0.8, -0.4; $p < 0.0001$) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg dos veces al día, frente a metformin 500 mg dos veces al día; y -0.8% (IC del 95%: -1.0, -0.6; $p < 0.0001$) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg dos veces al día, frente a linagliptin 5 mg una vez al día.

En general, los efectos sobre los lípidos fueron neutros. No se observó ningún cambio importante en el peso corporal en ninguno de los 6 grupos de tratamiento.

Tabla 6 Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para el grupo de linagliptin y metformin, solas y en politerapia, en pacientes aleatorizados que padecían diabetes mellitus tipo 2 y tenían un control inadecuado con dieta y ejercicio**

	Placebo	Linagliptin 5 mg una vez al día*	Metformin 500 mg dos veces al día	Linagliptin 2.5 mg dos veces al día* + metformin 500 mg dos veces al día	Metformin 1000 mg dos veces al día	Linagliptin 2.5 mg dos veces al día* + metformin 1000 mg dos veces al día
A1C (%)						
Número 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
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada****)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	--	-0.6 (-0.9, -0.3)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-1.3 (-1.6, -1.1)	-1.2 (-1.5, -0.9)	-1.7 (-2.0, -1.4)
Pacientes [n (%)] que lograron un valor de A1C < 7%***	7 (10.8)	14 (10.4)	26 (18.6)	41 (30.1)	42 (30.7)	74 (53.6)
Pacientes (%) que recibieron medicamentos de rescate	29.2	11.1	13.5	7.3	8.0	4.3
Glucemia en ayunas (mg/dl)						
Número de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor inicial (media)	203	195	191	199	191	196
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada****)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

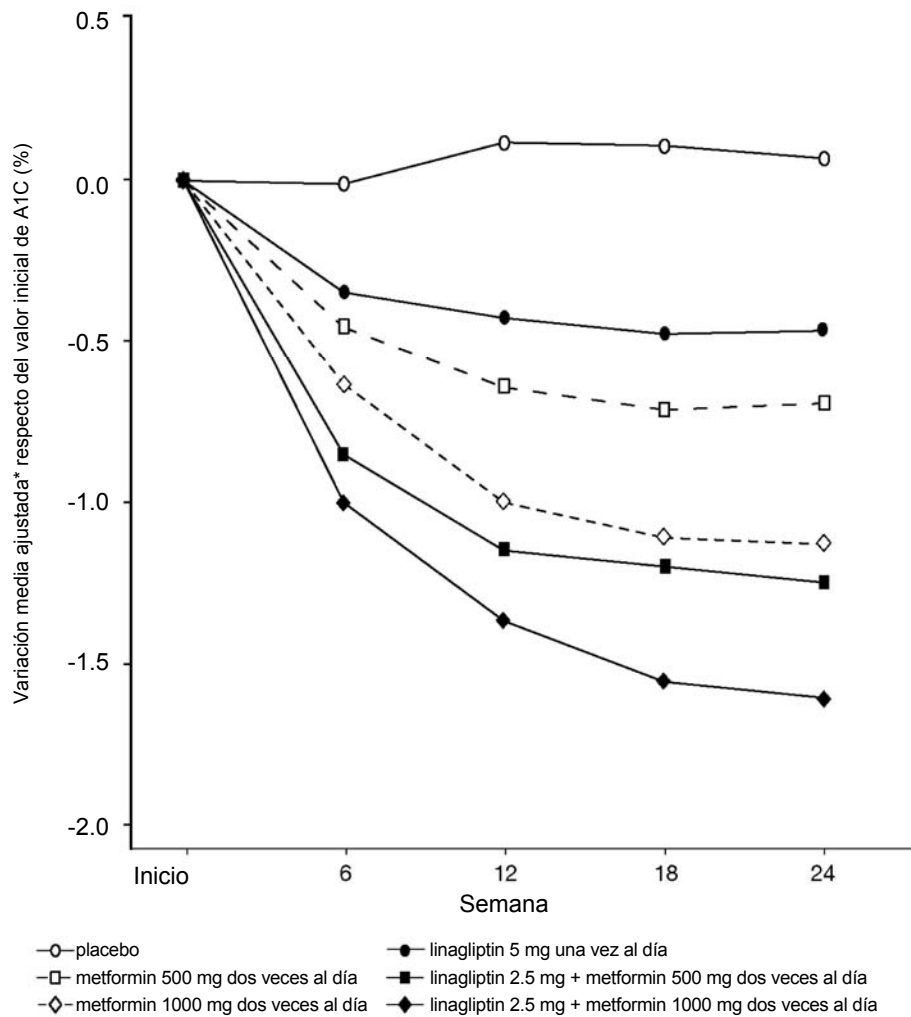
*La dosis diaria total de linagliptin es igual a 5 mg

**Población de análisis completo con imputación de la última observación realizada en el estudio

***Metformin 500 mg dos veces al día, n = 140; linagliptin 2.5 mg dos veces al día + metformin 500 mg dos veces al día, n = 136; metformin 1000 mg dos veces al día, n = 137; linagliptin 2.5 mg dos veces al día + metformin 1000 mg dos veces al día, n = 138

****HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase así como el valor inicial de HbA1c como covariable continua. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, así como los valores iniciales de HbA1c y glucemia en ayunas como covariables continuas.

Figura 1 Variación media ajustada respecto del valor inicial de A1C (%) a lo largo de 24 semanas con linagliptin y metformin, solas y en politerapia en pacientes que padecían diabetes mellitus tipo 2 y tenían un control inadecuado con dieta y ejercicio: grupo completo de análisis



*Variables empleadas en el ajuste: valor inicial de A1C y tratamiento previo con antidiabéticos orales

14.2 Politerapia inicial con linagliptin y metformin frente a linagliptin en pacientes sin tratamiento previo

Un total de 316 pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticada en los 12 meses anteriores que no habían recibido ningún tratamiento previo (ningún antidiabético durante las 12 semanas anteriores a la aleatorización) y con control inadecuado de la glucemia ($A1C \geq 8.5$ a $\leq 12.0\%$) participaron en un estudio aleatorizado y con doble enmascaramiento de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia de la linagliptin combinada con metformin frente a la linagliptin. Se aleatorizó a los pacientes (1:1), después de un período de preinclusión de 2 semanas, para recibir linagliptin 5 mg más metformin (de 1500 a 2000 mg al día, $n = 159$) o linagliptin 5 mg más un placebo ($n = 157$) administrados una vez al día. Las dosis de los pacientes del grupo de tratamiento con linagliptin y metformin se aumentaron hasta la dosis tolerada máxima de metformin (de 1000 a 2000 mg al día) en un período de tres semanas.

El tratamiento inicial con la combinación de linagliptin y metformin aportó mejoras estadísticamente significativas en el valor de A1C en comparación con la linagliptin sola (tabla 7). La media de la diferencia entre los grupos que presentaron una variación del valor de A1C respecto del inicio fue del -0.8%, con un intervalo de confianza bilateral del 95% (-1.23%, -0.45%).

Tabla 7 Parámetros glucémicos a las 24 semanas en el estudio de comparación entre linagliptin combinada con metformin y linagliptin sola en pacientes sin tratamiento previo*

	Linagliptin 5 mg + metformin	Linagliptin 5 mg + placebo
A1C (%)*		
Número de pacientes	$n = 153$	$n = 150$
Valor inicial (media)	9.8	9.9
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-2.9	-2
Diferencia respecto de la linagliptin (media ajustada**) (IC del 95%)	-0.84 [†] (-1.23, -0.45)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron un valor de A1C < 7%*	82 (53.6)	45 (30)
Glucemia en ayunas (mg/dl)*		
Número de pacientes	$n = 153$	$n = 150$
Valor inicial (media)	196	198
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada)	-54	-35
Diferencia respecto de la linagliptin (media ajustada**) (IC del 95%)	-18 ^{††} (-31, -5.5)	--

[†] $p < 0.0001$ en comparación con linagliptin, ^{††} $p = 0.0054$ en comparación con linagliptin

*Población del grupo de análisis completos

**A1C: El modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) incluyó: tratamiento; A1C inicial continuo; A1C inicial por interacción de visita; visita por interacción de tratamiento; insuficiencia renal inicial por interacción de tratamiento e insuficiencia renal inicial por tratamiento por interacción de visita. Glucemia en ayunas: El

modelo MMRM incluyó: tratamiento; A1C inicial continuo; glucemia en ayunas inicial continua; glucemia en ayunas inicial por interacción de visita; visita por interacción de tratamiento; insuficiencia renal inicial por interacción de tratamiento e insuficiencia renal inicial por tratamiento por interacción de visita.

La media ajustada de las variaciones de A1C (%) respecto del inicio en función del tiempo para linagliptin y metformin en comparación con linagliptin sola se mantuvieron a lo largo del periodo de tratamiento de 24 semanas. A partir del análisis de grupo completo, las respectivas medias ajustadas de las variaciones de A1C (%) respecto del inicio para linagliptin y metformin en comparación con linagliptin sola fueron -1.9 y -1.3 a la semana 6, -2.6 y -1.8 a la semana 12, -2.7 y -1.9 a la semana 18 y -2.7 y -1.9 a la semana 24.

Los cambios del peso corporal respecto del inicio no fueron clínicamente significativos en ninguno de los grupos de tratamiento.

14.3 Politerapia complementaria con metformin

Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo, diseñado para evaluar la eficacia de la linagliptin combinada con metformin. Los pacientes que ya recibían metformin (n = 491) en dosis mínimas de 1500 mg al día fueron aleatorizados después de finalizar un periodo abierto de preinclusión con placebo durante 2 semanas. Los pacientes que recibían metformin y otro antihiper glucemiante (n = 207) fueron aleatorizados después de un periodo de preinclusión de unas 6 semanas con metformin (a una dosis mínima de 1500 mg por día) en monoterapia. Los pacientes fueron aleatorizados para que se les agregara linagliptin 5 mg o un placebo, administrado una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron determinados objetivos de glucemia durante estos estudios recibieron tratamiento de rescate con glicemipiride.

Combinada con metformin, la linagliptin produjo mejoras estadísticamente significativas en el valor de A1C, la glucemia en ayunas y la glucemia 2 horas posprandial en comparación con el placebo (tabla 8). Se utilizó el tratamiento de rescate para el control de la glucemia en el 7.8% de los pacientes tratados con linagliptin 5 mg y en el 18.9% de los pacientes que recibieron el placebo. Se observó una disminución similar del peso corporal en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 8 Parámetros glucémicos de la linagliptin combinada con metformin en un estudio controlado con placebo*

	Linagliptin 5 mg + metformin	Placebo + metformin
A1C (%)		
Número de pacientes	n = 513	n = 175
Valor inicial (media)	8.1	8.0
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-0.5	0.15
Diferencia respecto del placebo + metformin (media ajustada) (IC del 95%)	-0.6 (-0.8, -0.5)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron un valor de A1C < 7%**	127 (26.2)	15 (9.2)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Número de pacientes	n = 495	n = 159
Valor inicial (media)	169	164
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-11	11
Diferencia respecto del placebo + metformin (media ajustada) (IC del 95%)	-21 (-27, -15)	--
Glucemia 2 horas posprandial (mg/dl)		
Número de pacientes	n = 78	n = 21
Valor inicial (media)	270	274
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-49	18
Diferencia respecto del placebo + metformin (media ajustada) (IC del 95%)	-67 (-95, -40)	--

* Población de análisis completo con imputación de la última observación realizada en el estudio

**Linagliptin 5 mg + metformin, n = 485; placebo + metformin, n = 163

***HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, así como el valor inicial de HbA1c como covariable continua. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, así como los valores iniciales de HbA1c y glucemia en ayunas como covariables continuas. Glucemia posprandial: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, así como los valores iniciales de HbA1c y glucemia 2 horas posprandial como covariables.

14.4 Estudio controlado de comparación entre un fármaco activo y glicemipiride en politerapia con metformin

Se evaluó la eficacia de la linagliptin en un estudio de ausencia de inferioridad de 104 semanas, con doble enmascaramiento y controlado con glicemipiride en pacientes que padecían diabetes tipo 2 y tenían un control inadecuado de la glucemia a pesar de recibir tratamiento con metformin. Los pacientes que recibían tratamiento con metformin sola ingresaron a un periodo de preinclusión de 2 semanas, mientras que los pacientes previamente tratados con metformin y otro antihiper glucemiante ingresaron a un periodo de preinclusión de 6 semanas en el que recibieron metformin en monoterapia (dosis \geq 1500 mg/día) y reposo farmacológico del otro fármaco. Luego de un periodo adicional de 2 semanas de preinclusión con placebo, aquellos con control inadecuado de la glucemia (A1C de 6.5 a 10%) fueron aleatorizados 1:1 para recibir además linagliptin 5 mg una vez al día o glicemipiride. La aleatorización se estratificó según el valor inicial de HbA1c (< 8.5% frente a \geq 8.5%) y el uso previo de fármacos antidiabéticos (metformin sola frente a metformin en politerapia con otro antidiabético oral). Los pacientes tratados con glicemipiride recibieron una dosis inicial de 1 mg/día y luego se les ajustó la dosis opcionalmente durante las siguientes 12 semanas hasta una dosis máxima de 4 mg/día, según fuese necesario para optimizar el control de la glucemia. A partir de ese momento, la dosis de glicemipiride debía mantenerse constante a menos que fuera necesario reducirla para prevenir la hipoglucemia.

Después de 52 y 104 semanas, tanto la linagliptin como la glicemipiride habían producido reducciones respecto al valor inicial de A1C (52 semanas: -0.4% para linagliptin, -0.6% para glicemipiride; 104 semanas: -0.2% para linagliptin, -0.4% para glicemipiride) respecto a la media inicial del 7.7% (tabla 9). La media de la diferencia entre los grupos que presentaron una variación del valor de A1C respecto del inicio fue del 0.2% con un intervalo de confianza bilateral del 97.5% (0.1%, 0.3%) para la población de análisis por intención de tratar con imputación de la última observación realizada. Estos resultados concordaron con el análisis del grupo completo.

Tabla 9 Parámetros glucémicos a las 52 y 104 semanas en un estudio de comparación entre linagliptin y glicemipiride como tratamiento complementario en pacientes con control inadecuado con metformin**

	Semana 52		Semana 104	
	Linagliptin 5 mg + metformin	glicemipiride + metformin (dosis media de glicemipiride: 3 mg)	Linagliptin 5 mg + metformin	glicemipiride + metformin (dosis media de glicemipiride: 3 mg)
A1C (%)				
Número de pacientes	n = 764	n = 755	n = 764	n = 755
Valor inicial (media)	7.7	7.7	7.7	7.7
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-0.4	-0.6	-0.2	-0.4
Diferencia respecto de la glicemipiride (media ajustada) (IC del 97.5%)	0.2 (0.1, 0.3)	--	0.2 (0.1, 0.3)	--
Glucemia en ayunas (mg/dl)				
Número de pacientes	n = 733	n = 725	n = 733	n = 725
Valor inicial (media)	164	166	164	166
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-8*	-15	-2‡	-9

*p < 0.0001 frente a glicemipiride; †p = 0.0012 frente a glicemipiride

**Población de análisis completo con imputación de la última observación realizada en el estudio

***HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase así como el valor inicial de HbA1c como covariable continua. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, así como los valores iniciales de HbA1c y glucemia en ayunas como covariables continuas.

Los pacientes tratados con linagliptin tenían una media del peso corporal inicial de 86 kg y presentaron una disminución de la media ajustada del peso corporal de 1.1 kg a las 52 semanas y de 1.4 kg a las 104 semanas. Los pacientes que recibieron glicemipiride tenían una media del peso corporal inicial de 87 kg, y presentaron un aumento de la media ajustada del peso corporal respecto al inicio de 1.4 kg a las 52 semanas y de 1.3 kg a las 104 semanas (diferencia de tratamientos p < 0.0001 en ambos momentos de evaluación).

14.5 Politerapia complementaria con metformin y una sulfonilurea

Un total de 1058 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de la linagliptin en politerapia con una sulfonilurea y metformin. Las sulfonilureas utilizadas con mayor frecuencia por los pacientes del estudio fueron: glicemipiride (31%), glibenclamida (26%) y gliclazida (26% [no disponible en los Estados Unidos]). Los pacientes que tomaban una sulfonilurea y metformin fueron aleatorizados para recibir linagliptin 5 mg o un placebo, cada uno administrado una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron objetivos de glucemia específicos durante el estudio recibieron tratamiento de rescate con pioglitazone. Los criterios de evaluación glucémicos comprendieron el valor de A1C y glucemia en ayunas.

En politerapia con una sulfonilurea y metformin, la linagliptin produjo mejorías estadísticamente significativas en el valor de A1C y la glucemia en ayunas, en comparación con el placebo (tabla 10). En toda la población en estudio (pacientes que recibían linagliptin en politerapia con una sulfonilurea y metformin), se observaron reducciones medias respecto al inicio de los valores de A1C y glucemia en ayunas del -0,6% y -13 mg/dl, respectivamente, en comparación con el placebo. Se administró un tratamiento de rescate en el 5,4% de los pacientes que recibieron linagliptin 5 mg y el 13% de los pacientes que recibieron el placebo. La variación del peso corporal respecto de los valores iniciales no difirió significativamente entre los grupos.

Tabla 10 Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para linagliptin en politerapia con metformin y sulfonilurea*

	Linagliptin 5 mg + metformin + SU	Placebo + metformin + SU
A1C (%)		
Número de pacientes	n = 778	n = 262
Valor inicial (media)	8.2	8.1
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-0.7	-0.1
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0.6 (-0.7, -0.5)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron un valor de A1C < 7%**	217 (29.2)	20 (8.1)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Número de pacientes	n = 739	n = 248
Valor inicial (media)	159	163
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-5	8
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-13 (-18, -7)	--

SU: sulfonilurea

*Población de análisis completo con imputación de la última observación realizada en el estudio

**Linagliptin 5 mg + metformin + SU, n = 742; placebo + metformin + SU, n = 247

***HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento como efecto de clase y el valor inicial de HbA1c como covariable continua. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento como efecto de clase, así como los valores iniciales de HbA1c y glucemia en ayunas como covariables continuas.

14.6 Politerapia complementaria con insulín

Un total de 1261 pacientes con diabetes tipo 2 sin control adecuado con insulín basal sola o insulín basal en politerapia con fármacos por vía oral participaron en un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de la linagliptin como tratamiento complementario a la insulín basal durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó según el valor inicial de HbA1c (< 8.5% frente a ≥ 8.5%), presencia o ausencia de insuficiencia renal (según el valor de TFGe inicial) y tratamiento concomitante con fármacos antidiabéticos por vía oral (ninguno, solo metformin, solo pioglitazone, metformin + pioglitazone). Se incluyó en el estudio a pacientes que tenían un valor inicial de A1C ≥ 7% y ≤ 10%, entre ellos, 709 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 90 ml/min), que en la mayoría de los casos (n = 575) se categorizó como insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min). Los pacientes ingresaron a un período de preinclusión con placebo de 2 semanas de tratamiento con insulín basal (p. ej., insulín glargine, insulín detemir o insulín NPH) con o sin tratamiento de base con metformin y/o pioglitazone. Después del período de preinclusión, los pacientes con control inadecuado de la glucemia fueron aleatorizados para recibir además 5 mg de linagliptin o de placebo, administrados una vez al día. Se mantuvo a los pacientes con una dosis estable de insulín antes de la inscripción en el estudio, durante el período de preinclusión y en las primeras 24 semanas de tratamiento. Los pacientes que no alcanzaron objetivos de glucemia específicos durante el período de tratamiento con doble enmascaramiento recibieron tratamiento de rescate con dosis mayores de insulín de base.

La linagliptin en politerapia con insulín (con o sin metformin y/o pioglitazone) produjo mejorías estadísticamente significativas en el valor de A1C y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo (tabla 11) después de 24 semanas de tratamiento. La dosis total media de insulín por día al inicio fue de 42 unidades para los pacientes tratados con linagliptin y 40 unidades para los pacientes que recibían el placebo. El tratamiento antidiabético inicial de base consistió en: insulín sola (16.1%), insulín en politerapia con metformin solamente (75.5%), insulín en politerapia con metformin y pioglitazone (7.4%) e insulín en politerapia con pioglitazone solamente (1%). La variación media entre el inicio y la semana 24 en la dosis diaria de insulín fue +1.3 UI en el grupo del placebo y +0.6 UI en el grupo de linagliptin. La variación media del peso corporal entre el inicio y la semana 24 fue similar en los dos grupos de tratamiento. La tasa de hipoglucemia, definida como todo episodio sintomático o asintomático con una automedición de glucemia, también fue similar en ambos grupos (linagliptin: 21.4%; placebo: 22.9%) en las primeras 24 semanas del estudio.

Tabla 11 Parámetros glucémicos de la linagliptin en politerapia con insulín en un estudio controlado con placebo*

	Linagliptin 5 mg + insulín	Placebo + insulín
A1C (%)		
Número de pacientes	n = 618	n = 617
Valor inicial (media)	8.3	8.3
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-0.6	0.1
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0.7 (-0.7, -0.6)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron un valor de A1C < 7%**	116 (19.5)	48 (8.1)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Número de pacientes	n = 613	n = 608
Valor inicial (media)	147	151
Variación respecto de los valores iniciales (media ajustada***)	-8	3
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-11 (-16, -6)	--

*Población de análisis completo utilizando el método de la imputación de la última observación realizada (IUOR) en el estudio

**Linagliptin + insulín, n = 595; placebo + insulín, n = 593

***HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento, estado cualitativo de ausencia o presencia de insuficiencia renal y uso concomitante de antidiabéticos orales como efectos de clase, así como el valor inicial de HbA1c como covariables continuas. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento, estado cualitativo de ausencia o presencia de insuficiencia renal y uso concomitante de antidiabéticos orales como efectos de clase, así como el valor inicial de HbA1c y glucemia en ayunas inicial como covariables continuas.

La diferencia entre el tratamiento con linagliptin y el tratamiento con placebo en términos de media de variación ajustada respecto del valor inicial de HbA1c a las 24 semanas fue similar entre los pacientes sin insuficiencia renal (TFGe \geq 90 ml/min, n = 539), con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min, n = 565) o con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min, n = 124).

14.7 Insuficiencia renal

Un total de 133 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado de 52 semanas, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptin en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica grave. Eran aptos para participar en el estudio los participantes que tuvieran una TFG estimada (según la ecuación de cuatro variables del estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) < 30 ml/min. La aleatorización se estratificó según el valor inicial de HbA1c (\leq 8 y > 8%) y el tratamiento antidiabético de base (insulín o cualquier combinación con insulín, SU o glinides en monoterapia y pioglitazone o cualquier otro fármaco antidiabético, excepto otros inhibidores de la DPP-4). Durante las primeras 12 semanas del estudio se mantuvo estable el tratamiento antidiabético de base, compuesto de insulín, sulfonilurea, glinides y pioglitazone. Durante el resto del estudio se permitió hacer ajustes de las dosis del tratamiento antidiabético de base. Al inicio del estudio, el 62.5% de los pacientes recibía solo insulín como tratamiento antidiabético de base y el 12.5% recibía solo una sulfonilurea.

Después de 12 semanas de tratamiento, la linagliptin 5 mg produjo una mejora estadísticamente significativa en el valor de A1C en comparación con el placebo, con una variación media ajustada del -0.6% frente al placebo (intervalo de confianza del 95%: -0.9, -0.3) a partir del análisis con imputación de la última observación realizada (IUOR). Tras los ajustes al tratamiento antidiabético de base después de las primeras 12 semanas, se mantuvo la eficacia durante 52 semanas, con una variación media ajustada respecto del valor inicial de A1C del -0.7% en comparación con el placebo (intervalo de confianza del 95%: -1.0, -0.4) según el análisis con IUOR.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

JENTADUETO (linagliptin y metformin hydrochloride) tablets 2.5 mg/500 mg se suministra en las siguientes presentaciones:

Frascos de 60 (NDC 0597-0146-60)
Frascos de 180 (NDC 0597-0146-18)

JENTADUETO (linagliptin y metformin hydrochloride) tablets 2.5 mg/850 mg se suministra en las siguientes presentaciones:

Frascos de 60 (NDC 0597-0147-60)
Frascos de 180 (NDC 0597-0147-18)

JENTADUETO (linagliptin y metformin hydrochloride) tablets 2.5 mg/1000 mg se suministra en las siguientes presentaciones:

Frascos de 60 (NDC 0597-0148-60)
Frascos de 180 (NDC 0597-0148-18)

Conservación

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 y 30 °C (59–86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP]. Este producto se debe proteger contra la exposición a altos niveles de humedad y conservar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por FDA (Guía del medicamento).

Guía del medicamento

Indique a los pacientes que consulten la Información para el paciente antes de comenzar el tratamiento con JENTADUETO y que la vuelvan a leer cada vez que renueven la receta. Pida a los pacientes que informen a su médico si presentan cualquier síntoma molesto o extraño, o si tienen algún síntoma que no desaparece o que se agrava.

Informe a los pacientes de los riesgos y beneficios posibles de JENTADUETO y de otras modalidades de tratamiento. Informe también a los pacientes de la importancia de seguir las instrucciones respecto a la dieta, hacer actividad física con regularidad, hacerse periódicamente mediciones de la glucemia y pruebas de A1C, reconocer y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y hacerse evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Aconseje a los pacientes que busquen asesoramiento médico sin demora durante períodos de estrés como en caso de fiebre, traumatismo, infección o una intervención quirúrgica, ya que sus necesidades de medicación podrían cambiar.

Lactocidosis

Informe a los pacientes de los riesgos de lactocidosis acarreados por el componente de metformin, sus síntomas y circunstancias que predisponen a su aparición [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Advierta a los pacientes de que deben suspender de inmediato el tratamiento con JENTADUETO y notificar a su médico sin demora si presentan hiperventilación, malestar general, mialgia, somnolencia inusual, pulso cardíaco lento o irregular, sensación de frío (especialmente en las extremidades) u otros síntomas inespecíficos sin motivo aparente. Los síntomas GI son frecuentes al comenzar un tratamiento con metformin y podrían aparecer al inicio del tratamiento con JENTADUETO; sin embargo, advierta a los pacientes que consulten con su médico si presentan síntomas inexplicables. Si bien es improbable que los síntomas GI producidos después de la estabilización guarden relación con el fármaco, la aparición de tales síntomas deberá evaluarse para determinar si puede deberse a lactocidosis inducida por metformin u otra enfermedad grave.

Pancreatitis

Informe a los pacientes de que se han notificado casos de pancreatitis aguda durante el período de farmacovigilancia de la linagliptin. Informe a los pacientes de que el síntoma que caracteriza a la pancreatitis aguda es el dolor abdominal intenso y persistente, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos. Indique a los pacientes que dejen de tomar JENTADUETO de inmediato y que se comuniquen con su médico si tienen dolor abdominal intenso y persistente [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Insuficiencia cardíaca

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con JENTADUETO, se debe preguntar a los pacientes si tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, incluida insuficiencia renal de moderada a grave. Indique a los pacientes que contacten lo antes posible al profesional de la salud si presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, incluidos falta de aliento en aumento, incremento rápido del peso o hinchazón de los pies [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Vigilancia de la función renal

Informe a los pacientes de la importancia de las pruebas periódicas de la función renal y parámetros hematológicos mientras reciben tratamiento con JENTADUETO.

Indique a los pacientes que comuniquen a su médico que reciben tratamiento con JENTADUETO antes de cualquier intervención quirúrgica o procedimiento radiológico, ya que tal vez sea necesario suspender temporalmente dicho tratamiento hasta que se confirme que la función renal es normal [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Hipoglucemia

Informe a los pacientes de que el riesgo de hipoglucemia aumenta cuando se administra JENTADUETO en politerapia con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea), y que quizás se requiera disminuir la dosis del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes de que se han comunicado reacciones alérgicas graves, como anafilaxia, angioedema y dermatitis exfoliativas, durante el período de farmacovigilancia de la linagliptin (uno de los componentes de JENTADUETO). Si surgen síntomas de reacciones alérgicas (tales como exantema, exfoliación o descamación de la piel; urticaria; o hinchazón de la piel, la cara, los labios, la lengua o la garganta que dificultan la respiración o la deglución), los pacientes deben dejar de tomar JENTADUETO y buscar asistencia médica sin demora [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Dosis omitida

Indique a los pacientes que tomen JENTADUETO únicamente de la manera indicada. Si olvidan tomar una dosis, indique a los pacientes que no tomen el doble en su próxima dosis.

Consumo de alcohol

Advierta a los pacientes que eviten el consumo excesivo crónico o agudo de bebidas alcohólicas mientras reciban JENTADUETO [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Vigilancia de la glucemia y A1C

Informe a los pacientes de que deben vigilar la respuesta a todos los tratamientos antidiabéticos mediante determinaciones periódicas de la glucemia y de las concentraciones de A1C, con el objetivo de disminuir estos niveles para acercarlos al intervalo de normalidad. La vigilancia de A1C es particularmente útil para evaluar el control de la glucemia a largo plazo.

Vigilancia de la función renal y otros parámetros hematológicos

Informe a los pacientes de que deben someterse a controles periódicos de los parámetros hematológicos (p. ej., índices de hemoglobina/hematocrito y glóbulos rojos) y la función renal (p. ej., TFG), al inicio del tratamiento y como mínimo una vez al año [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)*].

Artralgia intensa e incapacitante

Informe a los pacientes de que con esta clase de fármacos puede ocurrir dolor articular intenso e incapacitante. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas puede oscilar entre un día y años. Indique a los pacientes que busquen asesoramiento médico en caso de sufrir dolor articular intenso [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Penfigoide ampolloso

Informe a los pacientes que con esta clase de fármacos puede ocurrir penfigoide ampolloso. Indique a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si se producen ampollas o erosiones [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Embarazo

Informe a las pacientes que el tratamiento con metformin puede causar un embarazo no deseado en algunas mujeres premenopáusicas con anovulación debido al efecto que tiene sobre la ovulación [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Distribuido por:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

Comercializado por:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

y

Eli Lilly and Company

Indianapolis, IN 46285, EE. UU.

Con licencia de:

Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT6841GH142017

**GUIA DEL MEDICAMENTO
JENTADUETO® (YEN ta due to)
(linagliptin and metformin hydrochloride)
Tablets**

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a tomar JENTADUETO y cada vez que vuelva a surtir la receta, ya que podría contener nueva información. Esta información no reemplaza a la consulta con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Si tiene preguntas sobre JENTADUETO, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO?

Las personas que reciben JENTADUETO pueden sufrir efectos secundarios graves, tales como:

1. Lactoacidosis. La metformin, que es uno de los medicamentos presentes en JENTADUETO, puede causar una afección poco frecuente pero grave llamada lactoacidosis (acumulación de un ácido en la sangre), la cual es potencialmente mortal. La lactoacidosis es una emergencia médica y requiere tratamiento en un hospital. Llame a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de los siguientes síntomas, que podrían ser signos de lactoacidosis:

- siente frío en las manos o los pies
- se siente mareado o aturdido
- tiene latidos cardíacos lentos o irregulares
- se siente muy débil o cansado
- tiene dolor muscular inhabitual (fuera de lo normal)
- tiene dificultades para respirar
- tiene sueño o somnolencia
- tiene dolores estomacales, náuseas o vómitos

La mayoría de las personas que han tenido lactoacidosis con metformin, tienen otras cosas que, combinadas con la metformin, provocaron lactoacidosis. Informe a su médico si presenta alguna de las siguientes situaciones, ya que sus probabilidades de tener lactoacidosis aumentan con JENTADUETO si usted:

- tiene problemas graves en los riñones o los riñones están afectados por determinadas pruebas de rayos X que usan colorantes inyectables
- tiene problemas del hígado
- consume bebidas alcohólicas con mucha frecuencia o en grandes cantidades en poco tiempo (consumo compulsivo de bebidas alcohólicas)
- se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto le puede suceder si usted se enferma con fiebre, vómitos o diarrea. También podría deshidratarse si suda mucho haciendo actividades o ejercicio y no bebe suficiente líquido.
- se somete a una operación
- sufre un ataque al corazón, una infección grave o un accidente cerebrovascular

La mejor manera de evitar problemas de lactoacidosis por la metformin es decirle al médico si tiene alguno de los problemas arriba mencionados. Su médico puede decidir interrumpir la administración de JENTADUETO por un tiempo si usted presenta alguna de estas situaciones. JENTADUETO puede tener otros efectos secundarios graves. Consulte

“¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JENTADUETO?”

2. Inflamación del páncreas (pancreatitis), que puede ser grave y causar la muerte.

Ciertos problemas médicos incrementan sus probabilidades de padecer pancreatitis.

Antes de comenzar a tomar JENTADUETO, informe a su médico si tiene antecedentes de:

- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- cálculos en la vesícula biliar (cálculos biliares)
- alcoholismo
- niveles elevados de triglicéridos en la sangre

Deje de tomar JENTADUETO y llame al médico de inmediato si siente un dolor intenso en la zona del estómago (abdomen) que no desaparece. Es posible que sienta que el dolor se extiende desde el abdomen hasta la espalda. El dolor podría o no estar acompañado de vómitos. Estos síntomas pueden ser señal de pancreatitis.

3. Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca quiere decir que el corazón no bombea sangre con eficacia.

Antes de comenzar a tomar JENTADUETO, informe a su médico si alguna vez tuvo insuficiencia cardíaca o tiene problemas de los riñones. Contacte a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas:

- aumento de la falta de aliento o la dificultad para respirar, en especial al recostarse
- hinchazón o retención de líquido, particularmente en los pies, los tobillos o las piernas
- aumento de peso inusualmente rápido
- cansancio inusual

Estos pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca.

¿Qué es JENTADUETO?

- JENTADUETO es un medicamento de venta con receta que contiene dos medicamentos para la diabetes: linagliptin y metformin. JENTADUETO se puede usar junto con la dieta y el ejercicio para reducir la glucemia (concentración de azúcar en la sangre) en los adultos con diabetes tipo 2 para quienes sea adecuado recibir un tratamiento conjunto con linagliptin y metformin.
- JENTADUETO no está indicado para las personas que tienen diabetes tipo 1.
- JENTADUETO no está indicado para las personas que tienen cetoacidosis diabética (aumento de cuerpos cetónicos en la sangre o la orina).
- Se desconoce si el tratamiento con JENTADUETO aumenta el riesgo de presentar pancreatitis en las personas que ya han tenido esta enfermedad.
- Se desconoce si JENTADUETO es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar JENTADUETO?

No tome JENTADUETO si usted:

- tiene problemas graves en los riñones
- tiene una afección llamada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (aumento de cuerpos cetónicos en la sangre o la orina).
- le tiene alergia a la linagliptin, la metformin o a cualquiera de los componentes de JENTADUETO. Al final de esta Guía del medicamento encontrará una lista completa de los componentes de JENTADUETO.

Algunos de los síntomas de una reacción alérgica grave a JENTADUETO pueden ser:

- sarpullido, picazón, exfoliación o descamación
- aparición de manchas abultadas de color rojizo en la piel (urticaria)
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- dificultad para tragar o respirar

Si tiene alguno de estos síntomas, deje de tomar JENTADUETO y llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar a usar JENTADUETO?

Antes de tomar JENTADUETO, informe a su médico si:

- tiene o ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis)
- tiene problemas graves en los riñones
- tiene problemas del hígado
- tiene problemas cardíacos, entre estos insuficiencia cardíaca congestiva
- consume bebidas alcohólicas con mucha frecuencia o en grandes cantidades en poco tiempo (consumo compulsivo de bebidas alcohólicas)
- va a recibir una inyección de colorante o medios de contraste como parte de un procedimiento radiográfico. En este caso tal vez tenga que dejar de tomar JENTADUETO durante un breve período. Consulte con su médico para averiguar cuándo debe dejar de tomar JENTADUETO y cuándo podrá reanudar el tratamiento. Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO?**”
- tiene diabetes tipo 1. JENTADUETO no está indicado para el tratamiento de personas que tienen diabetes tipo 1.
- tiene cualquier otra afección
- está embarazada o tiene intenciones de quedar embarazada. Se desconoce si JENTADUETO perjudicará al bebé en gestación. Si usted está embarazada, consulte con el médico sobre la mejor manera de controlarse la glucemia durante el embarazo.
- **es premenopáusica (período anterior a la menopausia) y no menstrúa con regularidad, o ha dejado de menstruar.** Hable con el médico sobre opciones de anticonceptivos para utilizar durante el tratamiento con JENTADUETO si no tiene planes de quedar embarazada, ya que JENTADUETO puede aumentar las probabilidades de quedar embarazada. Dígale al médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con JENTADUETO.
- está amamantando o tiene intenciones de amamantar. Se desconoce si JENTADUETO pasa a la leche materna. Consulte con el médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted toma JENTADUETO.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos de venta con receta y los medicamentos de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. JENTADUETO puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan, y otros medicamentos pueden afectar la acción de JENTADUETO.

En particular, dígale al médico si usa:

- otros medicamentos que pueden reducir la cantidad de azúcar en la sangre
 - rifampin (Rifadin[®], Rimactane[®], Rifater[®], Rifamate[®])*, la cual es un antibiótico que se usa para tratar la tuberculosis
- Pídale una lista de estos medicamentos a su médico o farmacéutico si no sabe si su medicamento es uno de los que se menciona anteriormente.

Familiarícese con los medicamentos que usa. Mantenga una lista de estos medicamentos y muéstrelesela a su médico y a su farmacéutico al recibir un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar JENTADUETO?

- Tome JENTADUETO exactamente como se lo indique su médico.
- Tome JENTADUETO 2 veces al día con las comidas. Si toma JENTADUETO con las comidas, podría disminuir su riesgo de tener malestar estomacal.
- Si se salta alguna dosis, tómela junto con comida en cuanto lo recuerde. Si no lo recuerda hasta la hora de su próxima dosis, sátese la dosis olvidada y vuelva a su horario habitual. No tome dos dosis de JENTADUETO al mismo tiempo.
- Si toma un exceso de JENTADUETO, llame a su médico o al Centro de Toxicología al 1-800-222-1222, o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Es posible que el médico le indique que tome JENTADUETO junto con otros medicamentos para la diabetes. Si se toma JENTADUETO junto con ciertos otros medicamentos para la diabetes, podría aumentar la frecuencia de la hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre). Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JENTADUETO?**”.
- Es posible que deba dejar de tomar JENTADUETO durante un breve período. Llame a su médico para pedir instrucciones en los siguientes casos:
 - se ha deshidratado (ha perdido demasiado líquido del cuerpo). Podría deshidratarse si se enferma con vómitos o diarrea intensos o fiebre alta, o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
 - tiene planeado someterse a una operación
 - va a recibir una inyección de colorante o medio de contraste como parte de un procedimiento radiográfico. Consulte

“¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO?” y ¿Quién no debe tomar JENTADUETO?

- Si su organismo está bajo algún tipo de estrés, como fiebre, un traumatismo (como un accidente de automóvil), una infección o una intervención quirúrgica, es posible que cambie la cantidad de medicamento para la diabetes que necesite. Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, informe de inmediato a su médico y siga sus instrucciones.
- Mídase la glucemia tal como se lo indique su médico.
- Durante su tratamiento con JENTADUETO, continúe con la dieta y el programa de ejercicios que le hayan indicado.
- Su médico le vigilará la diabetes mediante análisis de sangre periódicos, en los que se determinará su glucemia y su hemoglobina A1C.
- Su médico hará análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones antes de que usted comience a tomar JENTADUETO y durante el tratamiento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JENTADUETO?

JENTADUETO puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO?”.

- **Hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre).** Si usted toma JENTADUETO con otro medicamento que puede causar una hipoglucemia, tal como una sulfonilurea o insulina, corre un mayor riesgo de que se produzca hipoglucemia. Es posible que haya que reducirle la dosis de sulfonilurea o de insulina mientras reciba JENTADUETO. Algunos de los signos y síntomas de hipoglucemia son:

- dolor de cabeza
- somnolencia
- debilidad
- mareos
- confusión
- irritabilidad
- hambre
- latidos cardíacos rápidos
- sudores
- sensación de nerviosismo

- **Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad).** Pueden producirse reacciones alérgicas graves después de la primera dosis de JENTADUETO y hasta 3 meses después de iniciar el tratamiento, con síntomas como:

- hinchazón de la cara, los labios, la garganta y otras zonas de la piel
- dificultad para tragar o respirar
- manchas abultadas y de color rojizo en la piel (urticaria)
- sarpullido, picazón, exfoliación o descamación

Si tiene estos síntomas, deje de tomar JENTADUETO y llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

- **Dolor en las articulaciones.** Algunas personas que usan medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4, uno de los medicamentos que contiene JENTADUETO, pueden presentar dolor en las articulaciones que puede ser intenso. Llame a su médico si siente dolor intenso en las articulaciones.

- **Reacción en la piel:** Algunas personas que usan medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4, uno de los medicamentos de JENTADUETO, pueden presentar una reacción en la piel llamada penfigoide ampolloso, que puede requerir tratamiento en el hospital. Dígame inmediatamente a su médico si le aparecen ampollas o lesiones en la capa externa de la piel (erosión). Es posible que el médico le diga que deje de tomar JENTADUETO.

Los efectos secundarios más frecuentes de JENTADUETO son: congestión o goteo nasal y dolor de garganta, y diarrea

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de JENTADUETO. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

- Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar JENTADUETO?

- Guarde JENTADUETO entre 68 y 77 °F (20 a 25 °C).
- Mantenga secos los comprimidos.

Conserve JENTADUETO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de JENTADUETO

Algunas veces los medicamentos se recetan con fines distintos de los que se indican en las Guías de los medicamentos. No use JENTADUETO para tratar una afección para la que no haya sido recetado. Tampoco les dé JENTADUETO a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted, porque podría perjudicarlas.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre JENTADUETO. Si desea obtener más información, consulte con su médico. Puede pedir a su farmacéutico o médico información sobre JENTADUETO dirigida a profesionales de la salud.

Para más información, visite www.jentaduetto.com (o escanee el código indicado más abajo para visitar www.jentaduetto.com) o llame a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o (TTY) 1-800-459-9906.



¿Cuáles son los componentes de JENTADUETO?

Principio activo: linagliptin y metformin hydrochloride

Excipientes: arginina, fécula de maíz, copovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, propilenglicol, hipromelosa, talco.

Los comprimidos de 2.5 mg/500 mg y 2.5 mg/850 mg contienen además óxido férrico amarillo.

Los comprimidos de 2.5 mg/850 mg y 2.5 mg/1000 mg contienen además óxido férrico rojo.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la cual el organismo no produce suficiente insulina y/o la insulina que produce no actúa tan bien como debiera. También es posible que el organismo produzca demasiada azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esta acumulación puede ocasionar serios problemas médicos.

El principal objetivo del tratamiento para la diabetes es disminuir la glucemia hasta un nivel normal. El exceso de azúcar en la sangre se puede reducir con dieta y ejercicio y, cuando es necesario, con la ayuda de ciertos medicamentos.

Consulte con su médico sobre cómo prevenir, reconocer y tratar la hipoglucemia (baja de azúcar en la sangre), hiperglucemia (exceso de azúcar en la sangre) y otros problemas que usted tenga a causa de la diabetes.

Distribuido por: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

Comercializado por: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, CT 06877 EE. UU. y Eli Lilly and Company Indianapolis, IN 46285, EE. UU.

Con licencia de: Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim, Alemania

*Las marcas mencionadas son marcas comerciales de sus respectivos titulares y no son marcas comerciales de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Los fabricantes de dichas marcas no están afiliados a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. o a sus productos ni tampoco los avalan.

Copyright © 2017. Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT6841GH142017

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por
la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU

Revisado: agosto de 2017