

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

JENTADUETO® XR (linagliptin and metformin hydrochloride extended-release) tablets, para uso por vía oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2012

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Consultar en la información de prescripción completa el recuadro de advertencia completo.

- Los casos de acidosis láctica relacionada con metformin posteriores a la comercialización causaron la muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. Los síntomas incluyeron malestar general, mialgias, disnea, somnolencia y dolor abdominal. Los resultados anormales en los análisis clínicos incluyeron elevación de los niveles de lactato en la sangre, acidosis con desequilibrio aniónico, aumento del cociente lactato/piruvato y niveles plasmáticos de metformin por lo general >5 mcg/ml. (5.1)
- Los factores de riesgo incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos fármacos, edad ≥65 años, estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos, consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática. En la información de prescripción completa se proporcionan las medidas tanto para reducir el riesgo de acidosis láctica relacionada con metformin como para su tratamiento en estos grupos de alto riesgo. (5.1)
- Si se sospecha acidosis láctica, se debe interrumpir el tratamiento con JENTADUETO XR y se deben iniciar las medidas de apoyo en el ámbito hospitalario. Se recomienda iniciar hemodiálisis de inmediato. (5.1)

CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Advertencias y precauciones,
Insuficiencia cardíaca (5.3)
Penfigoide ampoloso (5.8)

8/2017
12/2016

INDICACIONES Y USO

JENTADUETO XR es un producto en el que se combinan un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y una biguanide, indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 cuando el tratamiento conjunto con linagliptin y metformin es adecuado. (1.1)

Limitaciones de uso importantes:

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Personalizar la dosis inicial de JENTADUETO XR en función de la pauta posológica actual del paciente. (2.1)
- No superar una dosis diaria total de 5 mg de linagliptin y 2000 mg de metformin. (2.1)
- Administrar una vez al día con una comida. (2.1)
- Tragar los comprimidos enteros, sin partírlolos, triturarlos, disolverlos ni masticarlos. (2.1)
- Antes de iniciar la administración, evaluar la función renal mediante la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR). (2.2)
 - No administrar a pacientes con una eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m².
 - No se recomienda iniciar la administración en pacientes con una eGFR entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².
 - Evaluar la relación riesgo/beneficio que implica continuar con la administración si la eGFR disminuye por debajo de 45 ml/min/1.73 m².
 - Interrumpir la administración si la eGFR disminuye por debajo de 30 ml/min/1.73 m².
- JENTADUETO XR posiblemente tenga que suspenderse en el momento o antes de procedimientos de diagnóstico por imágenes con contraste yodado. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:
5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada
2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada (3)

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave (eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m²). (4)
- Acidosis metabólica, incluida cetoacidosis diabética. (4)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a linagliptin, como anafilaxia, angioedema, enfermedades exfoliativas de la piel, urticaria o hiperreactividad bronquial. (4)
- Hipersensibilidad a metformin. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Acidosis láctica: Consultar el recuadro de advertencia. (5.1)
- Se han comunicado casos de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal, posteriores a la comercialización. Ante la sospecha de pancreatitis, interrumpir inmediatamente la administración de JENTADUETO XR. (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 XR 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., una sulfonilurea [SU]) o con insulina, se debe considerar disminuir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (5.4)
- Reacciones de hipersensibilidad: Se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad posteriores a la comercialización en pacientes tratados con linagliptin (uno de los componentes de JENTADUETO XR) que incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel. En estos casos, interrumpir inmediatamente la administración de JENTADUETO XR, evaluar otras posibles causas, poner en práctica los mecanismos de vigilancia y tratamiento adecuados, e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes. (5.5)
- Carencia de vitamina B₁₂: Metformin puede disminuir los niveles de vitamina B₁₂. Vigilar los parámetros hematológicos una vez al año. (5.6)
- Artralgia: Se han comunicado casos de artralgia grave y discapacitante en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Considerar como una causa posible del dolor articular intenso y, de ser adecuado, suspender el fármaco. (5.7)
- Penfigoide ampoloso: En la etapa posterior a la comercialización, se han comunicado casos de penfigoide ampoloso que requirieron hospitalización en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Indicar a los pacientes que deben informar la presencia de ampollas o erosiones. Ante la sospecha de penfigoide ampoloso, interrumpir la administración de JENTADUETO XR. (5.8)
- Resultados cardiovasculares: No hay pruebas concluyentes de reducción del riesgo cardiovascular con JENTADUETO XR. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas comunicadas en ≥5% de los pacientes tratados con la coadministración de linagliptin y metformin, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son: nasofaringitis y diarrea. (6.1)

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Se debe considerar hacer vigilancias más frecuentes. (7.1)
- Los fármacos que reducen el aclaramiento de metformin (tales como ranolazine, vandetanib, dolutegravir y cimetidine) pueden aumentar la acumulación de metformin. Se deben considerar los beneficios y riesgos del uso concomitante. (7.1)
- El alcohol puede potenciar el efecto de metformin en el metabolismo del lactato. Advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso. (7.1)
- Inductores potentes de la glucoproteína P/CYP3A4: La eficacia puede ser menor cuando se administran en combinación (p. ej., rifampin). Se recomienda firmemente el uso de tratamientos alternativos. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Mujeres y varones con capacidad de procrear: Informar a las mujeres premenopáusicas de la posibilidad de un embarazo no deseado. (8.3)
- Uso geriátrico: Evaluar la función renal con mayor frecuencia. (8.5)
- Insuficiencia hepática: Evitar la administración a pacientes con insuficiencia hepática. (8.7)

Consultar en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 8/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE***ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA****1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Indicación
- 1.2 Limitaciones de uso importantes

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Dosis recomendada en personas con insuficiencia renal
- 2.3 Suspensión en caso de procedimientos de diagnóstico por imágenes con contraste yodado

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Acidosis láctica
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Insuficiencia cardíaca
- 5.4 Uso con medicamentos que causan hipoglucemia
- 5.5 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.6 Niveles de vitamina B₁₂
- 5.7 Artralgia grave y discapacitante
- 5.8 Penfigoide ampoloso
- 5.9 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones farmacológicas con metformin
- 7.2 Interacciones farmacológicas con linagliptin
- 7.3 Insulin o secretagogos de insulin
- 7.4 Fármacos que afectan el control glucémico

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear
- 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 Carcinogénesis, mutagénesis 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 con un fármaco activo frente a glimepiride en politerapia con metformin
- 14.5 Politerapia complementaria con metformin y una sulfonilurea

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

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

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Los casos de acidosis láctica relacionada con metformin posteriores a la comercialización causaron la muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El inicio de la acidosis láctica relacionada con metformin es con frecuencia sutil y va acompañado de síntomas no específicos tales como malestar general, mialgia, disnea, somnolencia y dolor abdominal. La acidosis láctica relacionada con metformin se caracterizó por la elevación de los niveles de lactato en sangre (>5 mmol/l), acidosis con desequilibrio aniónico (sin indicios de cetonuria o cetonemia), un mayor cociente lactato/piruvato y niveles plasmáticos de metformin por lo general >5 mcg/ml [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].

Los factores de riesgo de la acidosis láctica relacionada con metformin incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos fármacos (p. ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramate), edad igual o mayor de 65 años, someterse a un estudio radiológico con contraste, cirugía 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 proporcionan las medidas tanto para reducir el riesgo de acidosis láctica relacionada con metformin como para su tratamiento en estos grupos de alto riesgo [consultar Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)].

Si se sospecha acidosis láctica relacionada con metformin, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con JENTADUETO XR y se deben iniciar las medidas de apoyo en el ámbito hospitalario. Se recomienda iniciar hemodiálisis de inmediato [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Indicación

JENTADUETO XR está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 cuando el tratamiento con linagliptin y metformin es adecuado [consultar Posología y administración (2.1) y Estudios clínicos (14.1)].

1.2 Limitaciones de uso importantes

No se debe usar JENTADUETO XR en pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos.

JENTADUETO XR no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. No se sabe si los pacientes con antecedentes de pancreatitis corren un mayor riesgo de tener pancreatitis con el uso de JENTADUETO XR [consultar Advertencias y precauciones (5.2)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis de JENTADUETO XR se debe personalizar según la eficacia y la tolerabilidad, siempre y cuando no se exceda la dosis diaria total máxima recomendada de 5 mg de linagliptin y 2000 mg de metformin hydrochloride. JENTADUETO XR se debe administrar una vez al día con una comida. Para conocer las formas farmacéuticas y concentraciones disponibles [consultar Formas farmacéuticas y concentraciones (3)].

Dosis inicial recomendada:

- En pacientes que no estén actualmente en tratamiento con metformin, iniciar el tratamiento con JENTADUETO XR, con 5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada, una vez al día con una comida.
- En pacientes que ya estén en tratamiento con metformin, comenzar el tratamiento con JENTADUETO XR, con una dosis diaria total de 5 mg de linagliptin y una dosis diaria total similar de metformin, una vez al día con una comida.
- En pacientes que ya estén en tratamiento con linagliptin y metformin o JENTADUETO, cambiar al tratamiento con JENTADUETO XR, que contiene una dosis diaria total de 5 mg de linagliptin y una dosis diaria total similar de metformin, una vez al día con una comida.

JENTADUETO XR se debe tragar entero. Los comprimidos no se deben partir, triturar, disolver ni masticar antes de tragarse. Se han informado casos en los que se han eliminado en las heces comprimidos parcialmente disueltos de otros medicamentos que contienen metformin de liberación prolongada. Si un paciente informa haber visto comprimidos en las heces, el proveedor de atención médica debe evaluar si la glucemia está debidamente controlada.

JENTADUETO XR 5 mg linagliptin/1000 mg metformin hydrochloride extended-release tablet se debe tomar como un comprimido único una vez al día. Los pacientes que usen comprimidos de 2.5 mg de linagliptin/1000 mg de metformin de liberación prolongada deben tomar dos comprimidos juntos una vez al día.

No se han hecho estudios para evaluar específicamente la seguridad y la eficacia de JENTADUETO XR en pacientes previamente tratados con otros antihiper glucemiantes orales que luego cambiaron a JENTADUETO XR. Cualquier cambio que se haga en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 se debe llevar a cabo con cuidado y bajo una vigilancia adecuada, ya que pueden ocurrir cambios en el control de la glucemia.

2.2 Dosis recomendada en personas con insuficiencia renal

Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JENTADUETO XR y periódicamente de allí en adelante.

JENTADUETO XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de 30 ml/min/1.73 m².

No se recomienda iniciar la administración de JENTADUETO XR en pacientes con una eGFR entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².

En los pacientes que toman JENTADUETO XR cuya eGFR disminuye después por debajo de 45 ml/min/1.73 m² evaluar la relación riesgo/beneficio que implica continuar con el tratamiento.

Interrumpir la administración de JENTADUETO XR si, más adelante, la eGFR del paciente disminuye por debajo de 30 ml/min/1.73 m² [consultar Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)].

2.3 Suspensión en caso de procedimientos de diagnóstico por imágenes con contraste yodado

Suspender la administración de JENTADUETO XR en el momento o antes de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste yodado en pacientes con una eGFR entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de hepatopatía, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes que recibirán contraste yodado por vía intraarterial. Volver a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reanudar la administración de JENTADUETO XR si la función renal es estable [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

- la presentación de 5 mg/1000 mg son comprimidos recubiertos, ovalados y de color blanco que tienen impreso en un lado en tinta negra el logotipo de Boehringer Ingelheim, y “D5” en la línea superior y “1000 M” en la inferior.
- la presentación de 2.5 mg/1000 mg son comprimidos recubiertos, ovalados y de color amarillo que tienen impreso en un lado en tinta negra el logotipo de Boehringer Ingelheim, y “D2” en la línea superior y “1000 M” en la inferior.

4 CONTRAINDICACIONES

JENTADUETO XR está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave (eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m²) [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a linagliptin, como anafilaxia, angioedema, enfermedades exfoliativas de la piel, urticaria o hiperreactividad bronquial [consultar Advertencias y precauciones (5.5) y Reacciones adversas (6.1)].
- Hipersensibilidad a metformin.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis láctica

Metformin

Durante la etapa posterior a la comercialización, ha habido casos de acidosis láctica relacionada con metformin, incluso casos mortales. Estos casos se manifestaron de forma sutil y estuvieron acompañados de síntomas no específicos tales como malestar general, mialgias, dolor abdominal, disnea o mayor somnolencia. Sin embargo, con los casos graves de acidosis se produjo hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La acidosis láctica relacionada con metformin se caracterizó por la elevación de las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/l), acidosis con desequilibrio aniónico (sin indicios de cetonuria o cetonemia), un mayor cociente lactato/piruvato y concentraciones plasmáticas de metformin por lo general >5 mcg/ml. Metformin disminuye la absorción de lactato en el hígado a la vez que aumenta los niveles de lactato en la sangre. Esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, particularmente en los pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica relacionada con metformin, se deben iniciar prontamente las medidas de apoyo en el ámbito hospitalario e interrumpir de inmediato el tratamiento con JENTADUETO XR. En los pacientes tratados con JENTADUETO XR que tengan un diagnóstico de acidosis láctica o una fuerte sospecha de la presencia de esta afección, se recomienda hacer hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la cantidad acumulada de metformin (metformin hydrochloride puede dializarse, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis con frecuencia ha revertido los síntomas y derivado en la recuperación del paciente.

Se debe informar a los pacientes y a sus familiares de los síntomas de la acidosis láctica e indicarles que suspendan la administración de JENTADUETO XR y notifiquen de inmediato a su proveedor de atención médica si se presentan estos síntomas.

A continuación se detallan las recomendaciones para reducir el riesgo de acidosis láctica relacionada con metformin, para cada uno de sus factores de riesgo confirmados y posibles, así como para su tratamiento:

Insuficiencia renal: Los casos de acidosis láctica relacionada con metformin posteriores a la comercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal importante. El riesgo de acumulación de metformin y acidosis láctica relacionada con metformin aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque metformin se excreta sustancialmente por la vía renal. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente comprenden [consultar Posología y administración (2.2), Farmacología clínica (12.3)]:

- Antes de iniciar la administración de JENTADUETO XR, obtener la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).
- JENTADUETO XR está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m² [consultar Contraindicaciones (4)].
- No se recomienda iniciar la administración de JENTADUETO XR en pacientes con una eGFR entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².
- Obtener la eGFR al menos una vez al año en todos los pacientes que tomen JENTADUETO XR. En los pacientes que corran un mayor riesgo de presentar insuficiencia renal (p. ej., los ancianos), la función renal deberá evaluarse con más frecuencia.
- En los pacientes que toman JENTADUETO XR cuya eGFR después disminuye por debajo de 45 ml/min/1.73 m², evaluar el beneficio y el riesgo que implica continuar con el tratamiento.

Interacciones farmacológicas: El uso concomitante de JENTADUETO XR con determinados fármacos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica relacionada con metformin; los fármacos que alteran el funcionamiento renal, provocan un cambio hemodinámico importante, interfieren en el equilibrio ácido-básico o aumentan la acumulación de metformin (p. ej., los fármacos catiónicos) [consultar Interacciones farmacológicas (7.1)]. Por lo tanto, se debe considerar vigilar a los pacientes con mayor frecuencia.

Edad de 65 años o más: El riesgo de acidosis láctica relacionada con metformin aumenta con la edad del paciente porque los pacientes ancianos tienen una probabilidad mayor de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes ancianos [consultar Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Estudios radiológicos con contraste: La administración de agentes de contraste yodados por vía intravascular a pacientes tratados con metformin ha resultado en la disminución aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Suspender la administración de JENTADUETO XR en el momento o antes de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste yodado en pacientes con una eGFR entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes que recibirán contraste yodado por vía intraarterial. Se debe volver a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes y reanudar la administración de JENTADUETO XR si la función renal es estable.

Cirugía y otros procedimientos: Las restricciones en el consumo de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos o de otro tipo pueden aumentar el riesgo de hipovolemia, hipotensión e insuficiencia renal. JENTADUETO XR debe suspenderse temporalmente mientras los pacientes tengan restringido el consumo de alimentos y líquidos.

Estados hipóxicos: Varios de los casos de acidosis láctica relacionada con metformin posteriores a la comercialización ocurrieron en un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (especialmente cuando estaba acompañada de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (choque), el infarto agudo de miocardio, septicemia y otras afecciones relacionadas con hipoxemia han sido asociados con la acidosis láctica y también pueden causar azoemia perenal. Si ocurren dichos eventos, interrumpir la administración de JENTADUETO XR.

Consumo excesivo de alcohol: El alcohol potencia el efecto de metformin en el metabolismo del lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica relacionada con metformin. Se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso mientras reciben tratamiento con JENTADUETO XR.

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática han presentado casos de acidosis láctica relacionada con metformin. Esto puede deberse a la alteración del aclaramiento de lactato que deriva en niveles más altos de lactato en la sangre. Por lo tanto, evite administrar JENTADUETO XR a pacientes con pruebas clínicas o analíticas de hepatopatía.

5.2 Pancreatitis

En informes posteriores a la comercialización se han comunicado casos de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal, en pacientes que recibían linagliptin. Se debe prestar especial atención a los posibles signos y síntomas de pancreatitis. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir inmediatamente la administración de JENTADUETO XR y se debe iniciar el tratamiento adecuado. No se sabe si los pacientes con antecedentes de pancreatitis corren un mayor riesgo de tener pancreatitis con el uso de JENTADUETO XR.

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 cardioangiosclerosis.

Se deben tomar en cuenta los riesgos y beneficios de JENTADUETO XR 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 XR.

5.4 Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

Linagliptin

Se sabe que insulín y los secretagogos de insulín causan hipoglucemia. En un ensayo clínico, el uso de linagliptin en combinación con un secretagogo de insulín (p. ej., una sulfonilurea) estuvo asociado a una mayor tasa de hipoglucemia en comparación con un placebo [*consultar Reacciones adversas (6.1)*]. Por consiguiente, podría ser necesario reducir la dosis de secretagogo de insulín o de insulín para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se administra en combinación con JENTADUETO XR [*consultar Interacciones farmacológicas (7.3)*].

Metformin

No ocurre hipoglucemia en pacientes que reciben solo metformin en condiciones de uso habituales, pero podría ocurrir cuando el aporte calórico es deficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con el complemento calórico o durante el uso concomitante con otras sustancias que bajan el nivel de glucosa (como SU e insulín) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos, y los que tienen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles de sufrir efectos hipoglucémicos. Puede ser difícil reconocer la hipoglucemia en ancianos, y en personas que reciben bloqueantes adrenérgicos β .

5.5 Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad posteriores a la comercialización en pacientes tratados con linagliptin (uno de los componentes de JENTADUETO XR). Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel. Estas reacciones comenzaron dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con linagliptin, y algunas se comunicaron después de la primera dosis. Ante la sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad, se debe interrumpir la administración de JENTADUETO XR, se deben evaluar otras posibles causas del evento y se debe iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

También se comunicaron casos de angioedema con el uso de otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de angioedema causado por el uso de otro inhibidor de la DPP-4, ya que no se sabe si dichos pacientes tendrán una predisposición a sufrir angioedema con JENTADUETO XR.

5.6 Niveles de vitamina B₁₂

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformin, se observó una disminución a niveles inferiores a los normales de niveles séricos de vitamina B₁₂ que antes eran normales, sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes que recibieron tratamiento con metformin. No obstante, esa disminución, que posiblemente esté causada por la interferencia del complejo del factor intrínseco B₁₂ en la absorción de B₁₂, muy rara vez se asocia a anemia o a manifestaciones neurológicas debido a la brevedad (<1 año) de los ensayos clínicos. Este riesgo puede tener más importancia para los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con metformin, y se han comunicado reacciones adversas de índole hematológica y neurológica tras la comercialización. La disminución de los niveles de vitamina B₁₂ parece poder revertirse rápidamente con la interrupción de metformin o con complementos de vitamina B₁₂. Se recomienda medir una vez al año los parámetros hematológicos de los pacientes que reciben tratamiento con JENTADUETO XR y se debe investigar y tratar adecuadamente toda anomalía manifiesta. Algunas personas (aquellas cuyo consumo o absorción de vitamina B₁₂ o calcio son insuficientes) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles de vitamina B₁₂ inferiores a los normales. En estos pacientes puede ser de utilidad medir como rutina los niveles de vitamina B₁₂ sérica a intervalos de 2 a 3 años.

5.7 Artralgia grave y discapacitante

Hubo informes posteriores a la comercialización de casos de artralgia grave y discapacitante en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. El tiempo hasta la aparición de los síntomas después del inicio del tratamiento farmacológico varió de un día a años. Los pacientes experimentaron el alivio de los síntomas después de suspender el medicamento. En un subgrupo de pacientes los síntomas volvieron a aparecer cuando se reanudó la administración del mismo fármaco o de otro inhibidor de la DPP-4. Considere a los inhibidores de la DPP-4 como una causa posible del dolor articular intenso y, de ser adecuado, interrumpa el fármaco.

5.8 Penfigoide ampolloso

Con el uso de inhibidores de la DPP-4 se han comunicado casos de penfigoide ampolloso posteriores a la comercialización que requirieron hospitalización. En los casos informados, los pacientes por lo general se recuperaron con tratamiento inmunodepresor tóxico o sistémico y la interrupción de la administración del inhibidor de la DPP-4. Indicar a los pacientes que deben comunicar la presencia de ampollas o erosiones mientras reciben tratamiento con JENTADUETO XR. Ante la sospecha de penfigoide ampolloso, se debe interrumpir la administración de JENTADUETO XR y se debe considerar la derivación del paciente a un dermatólogo para el diagnóstico y su tratamiento correspondiente.

5.9 Resultados macrovasculares

No hay estudios clínicos que ofrezcan pruebas concluyentes de reducción del riesgo cardiovascular con linagliptin o metformin.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en muy diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observen en la práctica.

Linagliptin/metformin

La seguridad de la administración concomitante de linagliptin (dosis diaria de 5 mg) y metformin (dosis diaria media de aproximadamente 1800 mg) se evaluó en 2816 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que recibieron tratamiento durante ≥ 12 semanas en ensayos clínicos.

Se realizaron tres estudios controlados con placebo de linagliptin + metformin: 2 estudios de 24 semanas de duración y 1 estudio de 12 semanas de duración. En los 3 estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibían linagliptin + metformin (n = 875) y que fueron más frecuentes que en los pacientes que recibían el placebo + metformin (n = 539) incluyeron la nasofaringitis (5.7% frente al 4.3%).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas de un estudio de diseño factorial de 24 semanas, que se comunicaron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con linagliptin + metformin y que fueron más frecuentes que en los pacientes que recibían placebo.

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

	Placebo n = 72	Linagliptin en monoterapia n = 142	Metformin en monoterapia n = 291	Politerapia con linagliptin y metformin n = 286
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nasofaringitis	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 con el tratamiento con linagliptin + metformin fueron hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema o hiperreactividad bronquial), tos, disminución del apetito, náuseas, vómitos, prurito y pancreatitis.

Linagliptin

Las reacciones adversas comunicadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 5 mg de linagliptin y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo incluyeron: nasofaringitis (7.0% frente al 6.1%), diarrea (3.3% frente al 3.0%) y tos (2.1% frente al 1.4%).

Las tasas de otras reacciones adversas con 5 mg de linagliptin frente al placebo al administrar linagliptin en combinación con antidiabéticos específicos fueron: infección de las vías urinarias (3.1% frente al 0%) e hipertrigliceridemia (2.4% frente al 0%) al administrar linagliptin como complemento de una sulfonilurea; hiperlipidemia (2.7% frente al 0.8%) y aumento de peso (2.3% frente al 0.8%) al administrar linagliptin como complemento de pioglitazone; y estreñimiento (2.1% frente al 1%) al administrar linagliptin como complemento del tratamiento basal con insulina.

Otras reacciones adversas comunicadas en estudios clínicos con linagliptin en monoterapia fueron hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exfoliación localizada de la piel o hiperreactividad bronquial) y mialgia. En el programa de ensayos clínicos, se comunicó pancreatitis en 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 comparativo (placebo y producto de comparación activo, sulfonilurea). Se comunicaron tres casos más de pancreatitis tras la última dosis administrada de linagliptin.

Metformin

Las reacciones adversas más frecuentes debido al inicio del tratamiento con metformin son diarrea, náuseas/vómitos, gases, astenia, indigestión, malestar abdominal y cefalea.

En un ensayo clínico de 24 semanas en el cual se agregó metformin de liberación prolongada o placebo al tratamiento con glyburide, las reacciones adversas más frecuentes ($>5\%$ y con mayor frecuencia que con el placebo) en el grupo de la politerapia fueron hipoglucemia (13.7% frente al 4.9%), diarrea (12.5% frente al 5.6%) y náuseas (6.7% frente al 4.2%).

Hipoglucemia

Linagliptin/metformin

En un estudio de diseño factorial de 24 semanas, se comunicó hipoglucemia en 4 de 286 (1.4%) sujetos tratados con linagliptin + metformin, 6 de 291 (2.1%) sujetos tratados con metformin y en 1 de 72 (1.4%) sujetos tratados con placebo. Cuando linagliptin se administró en combinación con metformin y una sulfonilurea, 181 de 792 (22.9%) pacientes informaron haber experimentado hipoglucemia en comparación con 39 de 263 (14.8%) pacientes a los que se les administró el placebo en combinación con metformin y una sulfonilurea. Las reacciones adversas de hipoglucemia estuvieron fundadas en todos los informes de hipoglucemia. En algunos pacientes, una medición concurrente de glucemia no fue necesaria o fue normal. Por consiguiente, resulta imposible determinar de manera concluyente si la totalidad de estos informes refleja verdaderamente hipoglucemia.

Análisis clínicos

Linagliptin

Aumento del ácido úrico: los cambios en los valores de laboratorio que se produjeron con mayor frecuencia en el grupo de linagliptin y un $\geq 1\%$ más que en el grupo de placebo fueron aumentos del 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 de linagliptin, controlado con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con micro o macroalbuminuria, se observó un aumento medio del 30% en las concentraciones de lipasa desde el inicio hasta las 24 semanas en el grupo de linagliptin, mientras que en el grupo de placebo hubo una disminución media del 2%. 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, en comparación con el 1.7% en el caso de los pacientes del grupo de placebo.

Metformin

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

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se comunican de manera voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, por lo general no es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Linagliptin

- Pancreatitis aguda, incluida pancreatitis mortal [consultar Indicaciones y uso (1.2) y Advertencias y precauciones (5.2)]
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel [consultar Advertencias y precauciones (5.5)]
- Artralgia grave y discapacitante [consultar Advertencias y precauciones (5.7)]
- Penfigoide ampollosa [consultar Advertencias y precauciones (5.8)]
- Erupción cutánea
- Úlceras bucales, estomatitis

Metformin

- Lesión hepática colestásica, hepatocelular y hepatocelular mixta

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interacciones farmacológicas con metformin

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramate u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamide, acetazolamide o dichlorphenamide) con frecuencia causan la disminución del bicarbonato sérico e inducen acidosis metabólica hiperclorémica sin desequilibrio aniónico. El uso concomitante de estos fármacos con JENTADUETO XR puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Se debe considerar vigilar a estos pacientes con mayor frecuencia [consultar *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Fármacos que reducen el aclaramiento de metformin

El uso concomitante de fármacos que interfieren en los sistemas de transporte tubular renal comunes que intervienen en la eliminación renal de metformin (p. ej., inhibidores del transportador catiónico orgánico 2 [OCT2] /familia de multirresistencia y extrusión de compuestos tóxicos [MATE] tales como ranolazine, vandetanib, dolutegravir y cimetidine) podría aumentar la exposición sistémica a la metformin y el riesgo de sufrir acidosis láctica [consultar *Farmacología clínica (12.3)*]. Los beneficios y riesgos del uso concomitante deben tomarse en consideración.

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformin en el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso mientras reciben tratamiento con JENTADUETO XR.

7.2 Interacciones farmacológicas con linagliptin

Inductores de la glucoproteína P y las enzimas CYP3A4

Rifampin disminuyó la exposición de linagliptin, lo que indicaría que la eficacia de linagliptin puede verse reducida cuando se administra en combinación con un inductor potente de la P-gp o un inductor de la CYP3A4. Como JENTADUETO XR es una combinación en dosis fijas de linagliptin y metformin, se recomienda enfáticamente el uso de tratamientos alternativos (que no contengan linagliptin) cuando sea necesario el tratamiento concomitante con un inductor potente de la P-gp o de la CYP3A4 [consultar *Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Insulin o secretagogos de insulin

La coadministración de JENTADUETO XR con un secretagogo de insulin (p. ej., una sulfonilurea) o con insulin puede requerir dosis más bajas del secretagogo de insulin o de insulin para reducir el riesgo de hipoglucemia.

7.4 Fármacos que afectan el control glucémico

Ciertos fármacos tienen tendencia a producir hiperglucemia y pueden causar la pérdida del control glucémico. Entre ellos se encuentran las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, phenytoin, nicotinic acid, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazid. Cuando estos tipos de fármacos se administran a un paciente que recibe tratamiento con JENTADUETO XR, ese paciente deberá ser observado detenidamente para mantener un control glucémico adecuado [consultar *Farmacología clínica (12.3)*]. Cuando se suspende la administración de este tipo de fármacos a un paciente que recibe tratamiento con JENTADUETO XR, ese paciente deberá ser observado detenidamente para detectar la presencia de hipoglucemia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los escasos datos sobre el uso de JENTADUETO XR y linagliptin en mujeres embarazadas no son suficientes para informar que existe el riesgo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo relacionados con JENTADUETO XR o con linagliptin. En los estudios publicados sobre el uso de metformin durante el embarazo no se ha informado una clara asociación entre metformin y el riesgo de defectos congénitos importantes o de aborto espontáneo [consultar *Datos*]. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con un control deficiente de la diabetes durante la gestación [consultar *Consideraciones clínicas*].

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

El riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes es del 6% al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c > 7 y se ha comunicado un riesgo de entre el 20% y el 25% en mujeres con una HbA1c > 10. Se desconoce el riesgo de base estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población estadounidense general, el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en gestaciones clínicamente reconocidas es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada durante la gestación aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, muerte intrauterina y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos publicados de estudios posteriores a la comercialización no han informado una clara asociación entre metformin y defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos en la madre o el feto con la administración de metformin durante la gestación. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer de manera definitiva la ausencia de algún riesgo relacionado con metformin debido a las limitaciones metodológicas que presentan, como por ejemplo, el tamaño reducido de las muestras y la falta de uniformidad entre los grupos comparativos.

Datos en animales

Linagliptin y metformin, los componentes de JENTADUETO XR, 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 dosis clínica máxima recomendada, según la exposición. En dosis más altas asociadas con toxicidad materna, el componente metformin de la combinación se asoció a una mayor incidencia de malformaciones fetales en costillas y omóplatos con una dosis ≥ 9 veces la dosis clínica de 2000 mg, según la exposición.

Linagliptin

No se observó ningún resultado adverso en el desarrollo cuando se administró linagliptin a ratas Wistar Han y a conejas Himalaya preñadas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 240 mg/kg y 150 mg/kg, respectivamente. Estas dosis representan aproximadamente 943 veces (ratas) y 1943 veces (conejas) la dosis clínica de 5 mg, según la exposición. No se observó ningún resultado adverso funcional, conductual ni en la reproducción en las crías tras la administración de linagliptin a ratas hembra Wistar Han desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia, en una dosis 49 veces más alta que la dosis clínica de 5 mg, según la exposición.

Metformin Hydrochloride:

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

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de JENTADUETO XR o linagliptin en la leche humana, los efectos en un lactante alimentado con leche materna ni los efectos sobre la producción de leche. Sin embargo, linagliptin está presente en la leche de ratas. Un número limitado de estudios publicados indican que metformin está presente en la leche humana [consultar Datos]. Sin embargo, no hay suficiente información para determinar los efectos de metformin en el lactante alimentado con leche materna y no se dispone de información sobre los efectos de metformin en la producción de leche. Por lo tanto, se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir JENTADUETO XR y los posibles efectos adversos de JENTADUETO XR o de la enfermedad materna subyacente en el lactante alimentado con leche materna.

Datos

Los estudios clínicos publicados sobre lactancia señalan la presencia de metformin en la leche humana, que tuvo como resultado dosis en los lactantes de aproximadamente el 0.11% al 1% de la dosis materna ajustada según el peso y un cociente leche/plasma que varió entre 0.13 y 1. Sin embargo, los estudios no estaban diseñados para establecer en forma definitiva el riesgo del uso de metformin durante la lactancia por el tamaño reducido de las muestras y los datos limitados sobre eventos adversos recopilados en los lactantes.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

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

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

La excreción de linagliptin por la vía renal es mínima. Sin embargo, la excreción de metformin por la vía renal es sustancial [consultar Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

Linagliptin

En 15 ensayos clínicos de linagliptin, 4040 pacientes con diabetes de tipo 2 recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptin; 1085 pacientes (27%) tenían 65 años o más, mientras que 131 (3%) tenían 75 años o más. De estos pacientes, 2566 estaban inscritos en 12 estudios con doble enmascaramiento controlados con placebo; 591 (23%) tenían 65 años o más, mientras que 82 (3%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes. Por consiguiente, no se recomienda ningún ajuste de dosis en la población de ancianos. Si bien los estudios clínicos de linagliptin no han identificado diferentes respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de más edad tengan una mayor sensibilidad.

Metformin

Los estudios clínicos controlados de metformin no incluyeron una cantidad de pacientes ancianos suficiente para determinar si estos responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica comunicada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los jóvenes. En general, la dosis de un paciente anciano debe seleccionarse con cuidado, normalmente, comenzando por el extremo inferior del intervalo de dosis, lo que refleja la mayor frecuencia de las funciones hepática, renal o cardíaca disminuidas y de enfermedad concomitante o de otro tratamiento farmacológico, y el mayor riesgo de acidosis láctica. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes ancianos [consultar Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Insuficiencia renal

La excreción de metformin por vía renal es sustancial, y el riesgo de acumulación de metformin y de acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. JENTADUETO XR está contraindicado en la insuficiencia renal grave: pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de 30 ml/min/1.73 m² [consultar Posología y administración (2.2), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

Si se interrumpe el tratamiento con JENTADUETO XR por evidencia de insuficiencia renal, se puede continuar con la administración de linagliptin en un comprimido de un solo componente en la misma dosis diaria total de 5 mg. No se recomienda ningún ajuste 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 a algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda administrar JENTADUETO XR a pacientes con insuficiencia hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

10 SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis de JENTADUETO XR, comunicarse con el Centro de Toxicología. Tomar las medidas de apoyo usuales (p. ej., eliminación del material sin absorber del tubo gastrointestinal, vigilancia clínica y tratamiento complementario) según lo requiera el estado clínico del paciente. La eliminación de linagliptin por hemodiálisis o diálisis peritoneal resulta poco probable. Sin embargo, metformin puede dializarse con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser de utilidad en parte para eliminar la cantidad de metformin acumulada en los pacientes con una presunta sobredosis de JENTADUETO XR.

Linagliptin

Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, con dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptin (equivalente a 120 veces la dosis diaria recomendada), no se presentaron reacciones clínicas adversas relacionadas con la dosis. No existen datos con dosis por encima de 600 mg en seres humanos.

Metformin

Ha habido casos de sobredosis de metformin, que incluyeron la ingestión de cantidades superiores a los 50 gramos. Se comunicó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una relación causal con metformin. Se ha informado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformin [consultar el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].

11 DESCRIPCIÓN

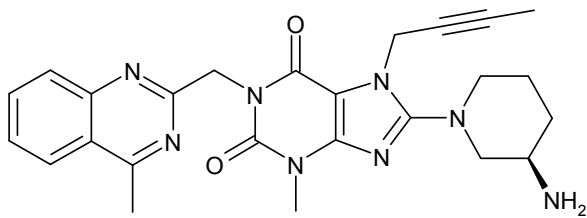
JENTADUETO XR tablets contiene dos antihiperoglucemiantes de administración oral que se utilizan para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2: linagliptin y metformin hydrochloride.

Linagliptin

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

La descripción química de 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.

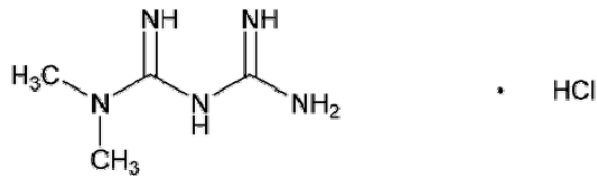
La fórmula empírica es $C_{25}H_{28}N_8O_2$ y el peso molecular es 472.54 g/mol. La fórmula estructural es:



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

Metformin hydrochloride

Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) no tiene relación química ni farmacológica con ninguna otra clase de antihiperglucemiantes de administración oral. Metformin hydrochloride es un compuesto cristalino entre blanco y blancuzco. Su fórmula molecular es $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y su peso molecular es 165.63 g/mol. Metformin hydrochloride es libremente soluble en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. La pKa de metformin es 12.4. El pH de una solución acuosa al 1% de metformin hydrochloride es 6.68. La fórmula estructural es:



JENTADUETO XR consiste en un comprimido con un núcleo de metformin de liberación prolongada recubierto con el principio activo de liberación inmediata linagliptin. JENTADUETO XR está disponible para la administración por vía oral en comprimidos que contienen 5 mg de linagliptin y 1000 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada (JENTADUETO XR 5 mg/1000 mg) o 2.5 mg de linagliptin y 1000 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada (JENTADUETO XR 2.5 mg/1000 mg). Cada comprimido recubierto de JENTADUETO XR contiene los siguientes excipientes: Núcleo del comprimido: óxido de polietileno, hipromelosa y estearato de magnesio. Cubierta: hidroxipropil celulosa, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, arginina, polietilenglicol, óxido férrico amarillo (2.5 mg/1000 mg), cera de carnaúba, óxido ferroso férrico, propilenglicol y alcohol isopropílico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

JENTADUETO XR

JENTADUETO XR combina 2 agentes antihiperglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2: linagliptin, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y metformin, un integrante de la clase biguanide.

Linagliptin

Linagliptin es un inhibidor de la DPP-4, una enzima que degrada las hormonas incretinas péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP). Por consiguiente, linagliptin aumenta las concentraciones de las hormonas incretinas activas, lo que estimula la liberación de insulina, de manera dependiente de la glucosa, y disminuye los niveles de glucagón en la circulación. Ambas hormonas incretinas participan de la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las hormonas incretinas se secretan en niveles basales bajos durante todo el día, y estos niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de comida. El GLP-1 y el GIP incrementan la biosíntesis de insulina y la secreción de las células beta pancreáticas cuando hay niveles normales y elevados de glucosa en sangre. Asimismo, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas, lo que causa una reducción de la producción hepática de glucosa.

Metformin

Metformin es un agente antihiperglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, disminuyendo la glucemia basal y posprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de otras clases de agentes antihiperglucemiantes orales. Metformin reduce la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a insulina aumentando la captación y utilización periférica de la glucosa. A diferencia de las SU, metformin no causa hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 ni en los sujetos sanos (salvo en circunstancias especiales) [consultar Advertencias y precauciones (5.4)] y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformin, la secreción de insulina permanece intacta, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática durante todo el día podrían de hecho disminuir.

12.2 Farmacodinámica

Linagliptin

Linagliptin se une a la DPP-4 de forma reversible y aumenta las concentraciones de hormonas incretinas. Linagliptin aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa y, por lo tanto, produce una mejor regulación de la homeostasis de la glucosa. Linagliptin se une de manera selectiva a la DPP-4 e inhibe de manera selectiva la actividad de la DPP-4, pero no la actividad de DPP-8 o DPP-9 *in vitro* en concentraciones que se aproximan a las exposiciones terapéuticas.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, con diseño cruzado de cuatro grupos, controlado con placebo y con tratamiento comparativo activo, se administró a 36 sujetos sanos una dosis oral única de 5 mg de linagliptin, 100 mg de linagliptin (20 veces la dosis recomendada), moxifloxacina y placebo. No se observó ningún aumento del intervalo QTc 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 linagliptin fueron aproximadamente 38 veces más altas que las concentraciones máximas posteriores a la dosis de 5 mg.

12.3 Farmacocinética

JENTADUETO XR

La administración de JENTADUETO XR con una comida con alto contenido de grasa redujo la exposición global (ABC_{0-72}) de linagliptin hasta entre el 7% y el 22%; este efecto no clínicamente relevante. En el caso de metformin de liberación prolongada, las comidas con alto contenido de grasa aumentaron la exposición sistémica (ABC_{0-12}) en aproximadamente entre el 54% y el 71% respecto al estado en ayunas, mientras que la C_{max} aumentó en hasta el 11%. Las comidas prolongaron el T_{max} en aproximadamente 3 horas.

Absorción

Linagliptin

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

Metformin

Luego de una dosis oral única de 1000 mg (2 comprimidos de 500 mg) de metformin de liberación prolongada después de una comida, el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración plasmática máxima de metformin ($T_{\text{máx}}$) es de aproximadamente 7 a 8 horas. Tanto en estudios con dosis únicas como en estudios con dosis múltiples en sujetos sanos, una administración de 1000 mg (2 comprimidos de 500 mg) una vez al día ofrece una exposición sistémica equivalente, medida por el ABC, y una $C_{\text{máx}}$ hasta un 35% más alta de metformin en comparación con una administración de liberación inmediata de 500 mg dos veces al día.

Las dosis orales únicas de 500 mg a 2500 mg de metformin de liberación prolongada tuvieron como resultado un aumento del ABC y la $C_{\text{máx}}$ infraproporcional a la dosis. Las comidas con alto y con bajo contenido de grasa aumentaron la exposición sistémica (medida por el ABC) de los comprimidos de metformin de liberación prolongada en aproximadamente el 38% y el 73%, respectivamente, en comparación con el estado de ayuno. Ambas comidas prolongaron el $T_{\text{máx}}$ de metformin en aproximadamente 3 horas, pero la $C_{\text{máx}}$ no se vio afectada.

Distribución

Linagliptin

La media del volumen de distribución aparente en estado de equilibrio luego de una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptin a sujetos sanos es de aproximadamente 1110 litros, lo cual indica que linagliptin se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión de linagliptin a las proteínas plasmáticas depende de la concentración; disminuye desde aproximadamente el 99% a 1 nmol/l hasta entre el 75% y el 89% a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja una saturación de la unión a la DPP-4 con el aumento en la concentración de linagliptin. En altas concentraciones, donde la DPP-4 está totalmente saturada, del 70% al 80% de linagliptin permanece unido a las proteínas plasmáticas y del 20% al 30% está libre en el plasma. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Metformin

El volumen aparente de distribución (V/F) de metformin tras dosis orales únicas de comprimidos de metformin hydrochloride de liberación inmediata con una concentración de 850 mg promedió 654 ± 358 l. Metformin apenas se une a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las SU, que se unen a las proteínas en más de un 90%. Metformin se reparte en eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas y esquemas posológicos habituales de los comprimidos de metformin, las concentraciones plasmáticas de metformin en estado de equilibrio se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y por lo general son <1 mcg/ml. Durante ensayos clínicos controlados de metformin, los niveles plasmáticos máximos de metformin no superaron los 5 mcg/ml, incluso en dosis máximas.

Metabolismo

Linagliptin

Luego de la administración oral, la mayor parte (alrededor del 90%) de linagliptin se excreta inalterada, lo que indica que el metabolismo representa una vía de eliminación poco importante. Una pequeña parte de linagliptin absorbido se metaboliza y produce un metabolito farmacológicamente inactivo, que muestra una exposición en estado de equilibrio del 13.3% en comparación con linagliptin.

Metformin

Estudios con dosis únicas intravenosas en sujetos sanos demuestran que metformin se excreta inalterado en la orina y no experimenta metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en los seres humanos) ni excreción biliar.

Excreción

Linagliptin

Luego de la administración de una dosis oral de [^{14}C] linagliptin a sujetos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó a través del sistema enterohepático (80%) o la orina (5%) dentro de los 4 días de la administración de la dosis. El aclaramiento renal en estado de equilibrio fue de aproximadamente 70 ml/min.

Metformin

El aclaramiento renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la vía principal de eliminación de metformin. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por la 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 aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

JENTADUETO XR: No se han llevado a cabo estudios de caracterización de la farmacocinética de linagliptin y metformin tras la administración de JENTADUETO XR a pacientes con insuficiencia renal [consultar *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Linagliptin: En estado de equilibrio, la exposición de linagliptin en pacientes con insuficiencia renal leve fue similar a la de los sujetos sanos. En paciente con insuficiencia renal moderada en estado de equilibrio, la exposición media de linagliptin aumentó (el $ABC_{\tau,ss}$ un 71% y la $C_{\text{máx}}$ un 46%) en comparación con los sujetos sanos. Este aumento no estuvo asociado a una semivida de acumulación o una semivida terminal prolongadas, ni a un mayor factor de acumulación. La excreción renal de linagliptin fue inferior al 5% de la dosis administrada y no se vio afectada por el deterioro de la función renal.

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

Insuficiencia hepática

JENTADUETO XR: No se han llevado a cabo estudios de caracterización de la farmacocinética de linagliptin y metformin tras la administración de JENTADUETO XR a pacientes con insuficiencia hepática [consultar *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Linagliptin: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la exposición de linagliptin en estado de equilibrio ($ABC_{\tau,ss}$) fue aproximadamente un 25% más baja y la $C_{\text{máx,ss}}$ fue aproximadamente un 36% más baja que en los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), el $ABC_{\tau,ss}$ de linagliptin fue aproximadamente un 14% más baja y la $C_{\text{máx,ss}}$ fue aproximadamente un 8% más baja que en los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) tuvieron una exposición a linagliptin similar en términos de ABC_{0-24} y una $C_{\text{máx}}$ aproximadamente un 23% más baja en comparación con los sujetos sanos. Las reducciones en los parámetros farmacocinéticos observadas en los pacientes con insuficiencia hepática no causaron reducciones en la inhibición de la DPP-4.

Metformin hydrochloride: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de metformin en pacientes con insuficiencia hepática.

Índice de masa corporal (IMC)/Peso

Linagliptin: El IMC y el peso no tuvieron ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de linagliptin de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

Sexo

Linagliptin: El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de linagliptin de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

Metformin hydrochloride: Los parámetros farmacocinéticos de metformin no difirieron significativamente entre los sujetos sanos y los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 al analizarlos según el sexo. De modo similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de metformin fue equivalente en varones y mujeres.

Población geriátrica

JENTADUETO XR: No se han llevado a cabo estudios de caracterización de la farmacocinética de linagliptin y metformin tras la administración de JENTADUETO XR a pacientes geriátricos [consultar *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Linagliptin: La edad no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de linagliptin de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

Metformin hydrochloride: Los escasos datos provenientes de estudios farmacocinéticos controlados de metformin en sujetos ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total de metformin disminuye, la semivida se prolonga y la C_{max} aumenta, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece ser que el cambio en la farmacocinética de metformin con el aumento de la edad se explica principalmente por un cambio en la función renal.

Población pediátrica

Aún no se han llevado a cabo estudios de caracterización de la farmacocinética de linagliptin y metformin tras la administración de JENTADUETO XR a pacientes pediátricos.

Raza

Linagliptin: La raza no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de linagliptin de acuerdo con los datos farmacocinéticos disponibles, que incluyen sujetos de grupos de raza blanca, hispánica, negra y asiática.

Metformin hydrochloride: No se han llevado a cabo estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformin según la raza. En estudios clínicos controlados de metformin en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue equivalente en sujetos caucásicos (n = 249), negros (n = 51) e hispanos (n = 24).

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones farmacológicas con JENTADUETO XR; sin embargo, tales estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de JENTADUETO XR (linagliptin y metformin hydrochloride).

Linagliptin

Evaluación de las interacciones farmacológicas in vitro

Linagliptin es un inhibidor de débil a moderado de la isoenzima CYP3A4 de CYP, pero no inhibe otras isoenzimas CYP y no es un inductor de las isoenzimas CYP, entre ellas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A11.

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

Evaluación de las interacciones farmacológicas in vivo

Los inductores potentes de la CYP3A4 o la P-gp (p. ej., rifampin) disminuyen la exposición de linagliptin a niveles inferiores a los terapéuticos y en concentraciones que probablemente resulten ineficaces. En pacientes que necesitan usar este tipo de fármacos, se recomienda enfáticamente recurrir a un producto alternativo a linagliptin. Los estudios *in vivo* mostraron indicios de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de las CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, la P-gp y transportadores catiónicos orgánicos (OCT). En función de los resultados de los estudios farmacocinéticos descritos, no se recomiendan ajustes en la dosis de linagliptin.

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

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de linagliptin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.0	
			ABC†	C _{máx}
No es necesario ajustar las dosis de linagliptin cuando se la coadministra con los siguientes fármacos:				
Metformin	850 mg TID	10 mg QD	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg [#]	5 mg QD	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg QD	10 mg QD	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg BID	5 mg [#]	2.01	2.96
La eficacia de JENTADUETO XR puede ser menor cuando se lo administra en combinación con inductores potentes del CYP3A4 o la P-gp (p. ej., rifampin). Se recomienda enfáticamente el uso de tratamientos alternativos [consultar <i>Interacciones farmacológicas (7.2)</i>].				
Rifampin	600 mg QD	5 mg QD	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(TAU) para los tratamientos con dosis múltiples

QD = una vez al día

BID = dos veces al día

TID = tres veces al día

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

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

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

[#]Dosis única

†ABC = ABC(INF) para los tratamientos con dosis única y ABC = ABC(TAU) 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

QD = una vez al día

TID = tres veces al día

Metformin hydrochloride

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

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.0		
				ABC†	C _{máx}
No es necesario ajustar las dosis de los siguientes fármacos coadministrados:					
Glyburide	5 mg	500 mg ≠	metformin	0.98‡	0.99‡
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 eliminados por secreción tubular renal pueden reducir la eliminación de metformin: [consultar Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.1)].					
Cimetidine	400 mg	850 mg	metformin	1.40	1.61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica: [consultar Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.1)].					
Topiramate**	100 mg	500 mg	metformin	1.25	1.17

*Toda la metformin y los fármacos coadministrados se administraron en dosis únicas

†ABC = ABC(INF)

≠ Comprimidos de 500 mg de metformin hydrochloride de liberación prolongada

‡ Cociente de las medias aritméticas

**En estado de equilibrio con topiramate 100 mg cada 12 horas y metformin 500 mg cada 12 horas; ABC = ABC0-12h

Tabla 5 Efecto de metformin sobre la exposición sistémica del fármaco coadministrado

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin metformin) Ningún efecto = 1.0		
				ABC†	C _{máx}
No es necesario ajustar las 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¶
Cimetidine	400 mg	850 mg	cimetidine	0.95§	1.01

*Toda la metformin y los fármacos coadministrados se administraron en dosis únicas

† ABC = ABC(INF) a menos que se indique otra cosa

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

§ ABC(0-24 h) informada

¶ Cociente de las medias aritméticas

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

JENTADUETO XR

No se han realizado estudios con animales con los productos combinados en JENTADUETO XR para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis ni la alteración de la fertilidad. Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas de hasta 13 semanas con la coadministración de linagliptin y metformin.

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

Linagliptin

Linagliptin no aumentó 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 dosis más alta de 60 mg/kg es aproximadamente 418 veces la dosis clínica de 5 mg/día según la exposición en el ABC. Linagliptin no aumentó 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) o aproximadamente 35 y 270 veces la dosis clínica según la exposición en el ABC. Las dosis más altas de linagliptin en ratones hembra (80 mg/kg) aumentaron la incidencia de linfoma con aproximadamente 215 veces la dosis clínica según la exposición en el ABC.

Linagliptin no resultó ser mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames de mutagénesis bacteriana, en una prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos.

En estudios de fertilidad realizados con ratas, linagliptin no tuvo efectos adversos en el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento, la fertilidad o la gestación de crías vivas hasta la dosis más alta de 240 mg/kg (aproximadamente 943 veces la dosis clínica según la exposición en el ABC).

Metformin hydrochloride

Se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo con ratas Sprague Dawley con dosis de 150, 300 y 450 mg/kg/día en machos, y de 150, 450, 900 y 1200 mg/kg/día en hembras. Estas dosis son aproximadamente 2, 4 y 8 veces en los machos, y 3, 7, 12 y 16 veces en las hembras la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos de 2000 mg/kg/día en función de las comparaciones de la superficie corporal. No se hallaron indicios de carcinogénesis con metformin en ratas macho ni en ratas hembra. También se realizó un estudio de carcinogénesis con ratones transgénicos Tg.AC con dosis de hasta 2000 mg/kg/día aplicadas por vía dérmica. No se observaron indicios de carcinogénesis en ratones macho ni en ratones hembra.

Las evaluaciones de genotoxicidad en la prueba de Ames, la prueba de mutación de genes (células de linfoma de ratón), la prueba de aberración cromosómica (en linfocitos humanos) y en ensayos *in vivo* de micronúcleos de ratón arrojaron resultados negativos.

Metformin no afectó la fertilidad de las ratas macho ni hembra cuando se la administró en dosis de 600 mg/kg/día, que es aproximadamente el doble de la dosis máxima recomendada en seres humanos en función de comparaciones de la superficie corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de JENTADUETO XR se ha establecido sobre la base de estudios adecuados y bien controlados de la coadministración de linagliptin y metformin a pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con control deficiente mediante dieta y ejercicio, y en combinación con una sulfonilurea.

14.1 Politerapia inicial con linagliptin y metformin

Un total de 791 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y con un control deficiente de la glucemia con dieta y ejercicio participaron en la porción de 24 semanas aleatorizada y con doble enmascaramiento de este estudio factorial controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de linagliptin como tratamiento inicial con metformin. Los pacientes que recibían un agente antihiper glucemiante (52%) fueron sometidos a un período de reposo farmacológico durante 4 semanas. Después del período de reposo farmacológico y tras completar un período de preinclusión de 2 semanas con enmascaramiento simple y administración de un placebo, los pacientes que presentaban un control deficiente de la glucemia (A1C $\geq 7.0\%$ a $\leq 10.5\%$) fueron asignados aleatoriamente. Los pacientes que presentaban un control deficiente de la glucemia (A1C $\geq 7.5\%$ a $< 11.0\%$) y que no recibían agentes antihiper glucemiantes al ingresar al estudio (48%) entraron de inmediato al período de preinclusión de 2 semanas, con enmascaramiento simple y administración de un placebo, y luego fueron asignados aleatoriamente. La aleatorización fue estratificada según el valor inicial de A1C ($< 8.5\%$ frente a $\geq 8.5\%$) y el uso previo de un antidiabético oral (ninguno frente a la monoterapia). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:2:2:2:2 al grupo con el placebo o a uno de los 5 grupos con tratamiento activo. Aproximadamente el 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 combinación con 500 mg o 1000 mg de metformin dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos específicos de glucemia durante el estudio recibieron tratamiento de rescate con una sulfonilurea, thiazolidinedione o insulín.

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

Los efectos lipídicos fueron, en general, 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 linagliptin y metformin, solos y en politerapia, en pacientes asignados aleatoriamente que tenían diabetes mellitus de tipo 2 con control deficiente mediante 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 (%)] con 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)

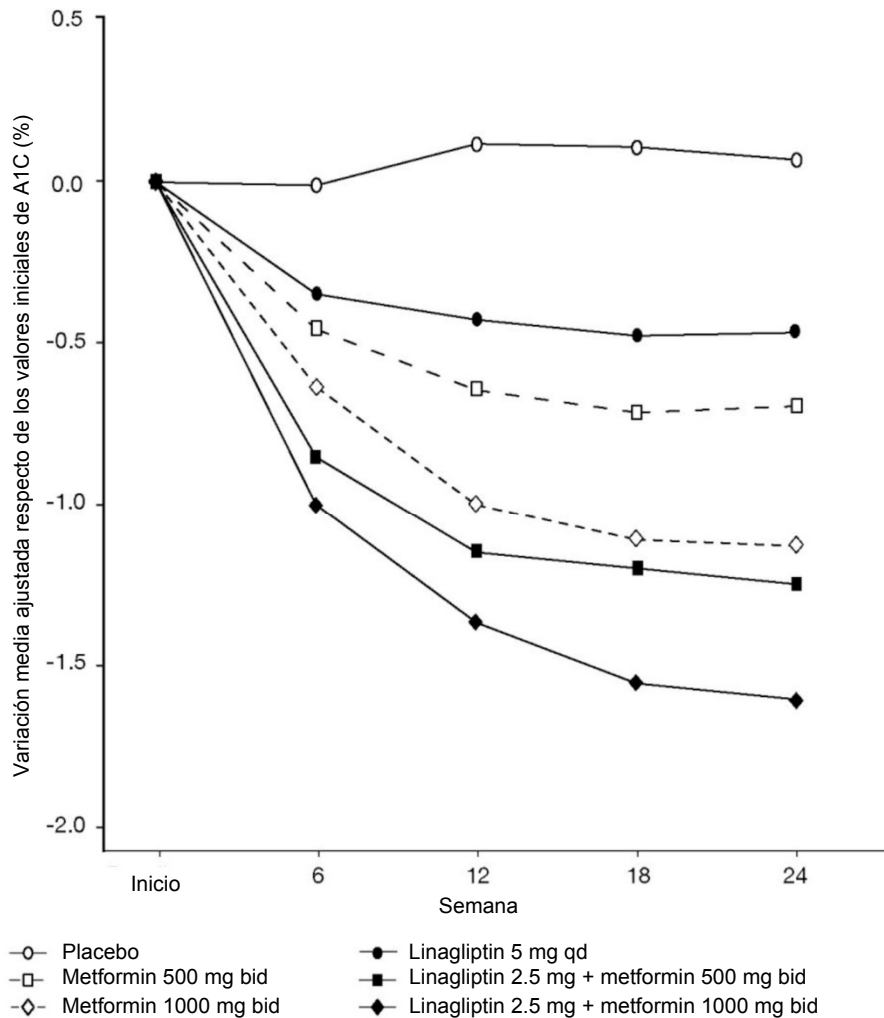
*La dosis diaria total de linagliptin es equivalente a 5 mg.

**Población de análisis completo utilizando la última observación 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, además del valor de la HbA1c inicial como covariables continuas. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y el valor de glucemia en ayunas inicial como covariables continuas.

Figura 1 Variación media ajustada respecto de los valores iniciales de A1C (%) a lo largo de 24 semanas con linagliptin y metformin, solos y en politerapia, en pacientes que tenían diabetes mellitus de tipo 2 con control deficiente mediante dieta y ejercicio. Pacientes en el grupo de análisis completo que finalizaron el estudio



*Variables utilizadas en el ajuste: valores iniciales de A1C y uso previo de 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 mellitus de tipo 2 diagnosticada en los 12 meses anteriores, sin tratamiento previo (sin tratamiento antidiabético durante las 12 semanas previas a la aleatorización) y con un control deficiente de la glucemia (A1C $\geq 8.5\%$ a $\leq 12.0\%$) participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado y con doble enmascaramiento diseñado para evaluar la eficacia de linagliptin en combinación con metformin frente a linagliptin. Después de un período de preinclusión de 2 semanas, los pacientes fueron asignados de manera aleatoria (1:1) a linagliptin 5 mg más metformin (1500 a 2000 mg por día, n = 159) o linagliptin 5 mg más placebo, (n = 157) administrados una vez al día. A los pacientes en el grupo de tratamiento con linagliptin y metformin se les aumentó la dosis hasta la dosis máxima tolerada de metformin (1000 a 2000 mg por día) a lo largo de un período de tres semanas.

El tratamiento inicial con metformin en politerapia con linagliptin produjo mejorías estadísticamente significativas en la A1C en comparación con linagliptin solo (tabla 7). La diferencia media entre los grupos en cuanto a la variación de la A1C respecto de los valores iniciales 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 en el que se comparó linagliptin en politerapia con metformin frente a linagliptin 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 linagliptin (media ajustada**) (IC del 95%)	-0.84 [†] (-1.23, -0.45)	--
Pacientes [n (%)] con 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 linagliptin (media ajustada**) (IC del 95%)	-18 ^{††} (-31, -5.5)	--

[†]p<0.0001 frente a linagliptin, ^{††}p=0.0054 frente a linagliptin

**Población del grupo de análisis completo

**A1C: el modelo mixto de medidas repetidas incluyó tratamiento, valores iniciales continuos de A1C, interacción de valores iniciales de A1C por visita, interacción de visita por tratamiento, interacción de insuficiencia renal inicial por tratamiento e interacción de insuficiencia renal inicial por tratamiento por visita. Glucemia en ayunas: el modelo mixto de medidas repetidas incluyó tratamiento, valores iniciales continuos de A1C, valores iniciales continuos de glucemia en ayunas, interacción de valores iniciales de glucemia en ayunas por visita, interacción de visita por tratamiento, interacción de insuficiencia renal inicial por tratamiento e interacción de insuficiencia renal inicial por tratamiento por visita.

Las variaciones medias ajustadas de A1C (%) respecto de los valores iniciales a lo largo del tiempo para linagliptin y metformin frente a linagliptin solo se mantuvieron durante todo el período de tratamiento de 24 semanas. Usando el análisis con los pacientes que finalizaron el estudio, las correspondientes medias ajustadas de las variaciones de A1C (%) respecto de los valores iniciales para linagliptin y metformin en comparación con linagliptin solo fueron de -1.9 y -1.3 en la semana 6, -2.6 y -1.8 en la semana 12, -2.7 y -1.9 en la semana 18, y -2.7 y -1.9 en la semana 24.

Las variaciones en el peso corporal respecto de los valores iniciales no fueron clínicamente significativas en ninguno de los grupos de tratamiento.

14.3 Politerapia complementaria con metformin

Un total de 701 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de linagliptin en combinación con metformin. Los pacientes que ya recibían metformin (n = 491) a una dosis mínima de 1500 mg por día fueron asignados aleatoriamente después de completar un período de preinclusión sin enmascaramiento con placebo de 2 semanas. Los pacientes que recibían metformin y otro antihiper glucemiante (n = 207) fueron asignados aleatoriamente después de un período de preinclusión de aproximadamente 6 semanas con administración de metformin (a una dosis mínima de 1500 mg por día) en monoterapia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para que se les agregara linagliptin 5 mg o un placebo, administrado una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos específicos de glucemia durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con glibepride.

En combinación con metformin, linagliptin produjo mejorías estadísticamente significativas en la A1C, la glucemia en ayunas y la glucemia 2 horas posprandial, comparada 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 tratados con el placebo. Se observó una disminución similar del peso corporal en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 8 Parámetros glucémicos de linagliptin en politerapia 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 (%)] con 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 utilizando la última observación 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, además del valor de la HbA1c inicial como covariables continuas. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y el valor de glucemia en ayunas inicial como covariables continuas. Glucemia posprandial: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y glucemia 2 horas posprandial inicial como covariables.

14.4 Estudio controlado con un fármaco activo frente a glibepride en politerapia con metformin

Se evaluó la eficacia de linagliptin en un estudio de ausencia de inferioridad de 104 semanas, con doble enmascaramiento y controlado con glibepride en pacientes con diabetes de tipo 2 con control deficiente de la glucemia a pesar del tratamiento con metformin. Los pacientes que recibían tratamiento solo con metformin ingresaron en un período de preinclusión de 2 semanas, mientras que los pacientes con tratamiento previo con metformin y otro antihiper glucemiante ingresaron en un período de preinclusión con tratamiento de 6 semanas con metformin en monoterapia (dosis ≥ 1500 mg/día) y reposo farmacológico del otro medicamento. Luego de un período adicional de 2 semanas de preinclusión con placebo, aquellos con un control deficiente de la glucemia (A1C 6.5% al 10%) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para la adición de linagliptin 5 mg una vez al día o glibepride. La aleatorización fue estratificada según el valor de la HbA1c inicial (<8.5% frente a $\geq 8.5\%$) y el uso previo de antidiabéticos (metformin solo frente a metformin más otro antidiabético oral). A los pacientes que recibían glibepride se les dio una dosis inicial de 1 mg/día y luego se les ajustó la dosis de manera opcional durante las siguientes 12 semanas hasta una dosis máxima de 4 mg/día según fuera necesario para optimizar el control de la glucemia. A partir de entonces, la dosis de glibepride debía mantenerse constante, excepto en los momentos en que debía disminuirse para prevenir una hipoglucemia.

Después de 52 y 104 semanas, tanto linagliptin como glibepride produjeron disminuciones del valor inicial de A1C (52 semanas: -0.4% para el grupo de linagliptin, -0.6% para el grupo de glibepride; 104 semanas: -0.2% para el grupo de linagliptin, -0.4% para el grupo de glibepride) respecto de un valor medio inicial del 7.7% (tabla 9). La diferencia media entre los grupos en cuanto a la variación de la A1C respecto de los valores iniciales fue del 0.2% con un intervalo de confianza bilateral del 97.5% (0.1%, 0.3%) para la población por intención de tratar utilizando la imputación de la última observación realizada. Estos resultados coincidieron con los del análisis de los pacientes que finalizaron el estudio.

Tabla 9 Parámetros glucémicos a las 52 y a las 104 semanas en un estudio en el que se comparó linagliptin con glimepiride como tratamiento complementario en pacientes con control deficiente con metformin**

	Semana 52		Semana 104	
	Linagliptin 5 mg + metformin	Glimepiride + metformin (dosis media de glimepiride de 3 mg)	Linagliptin 5 mg + metformin	Glimepiride + metformin (dosis media de glimepiride de 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 glimepiride (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 glimepiride; † $p = 0.0012$ frente a glimepiride.

**Población de análisis completo utilizando la última observación en el estudio.

***HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial como covariables continuas. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y el valor de glucemia en ayunas inicial como covariables continuas.

Los pacientes tratados con linagliptin presentaron un peso corporal inicial promedio de 86 kg y se observó 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 glimepiride presentaron un peso corporal inicial promedio de 87 kg y se observó un incremento de la media ajustada del peso corporal respecto del valor inicial de 1.4 kg a las 52 semanas y de 1.3 kg a las 104 semanas (diferencia entre tratamientos $p < 0.0001$ en ambos puntos temporales).

14.5 Politerapia complementaria con metformin y una sulfonilurea

Un total de 1058 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de linagliptin en politerapia con una sulfonilurea y metformin. Las sulfonilureas utilizadas con mayor frecuencia por los pacientes del estudio fueron glimepiride (31%), glibenclamide (26%) y gliclazide (26%, no está disponible en los Estados Unidos). Los pacientes tratados con una sulfonilurea y metformin fueron asignados aleatoriamente para recibir linagliptin 5 mg o placebo, cada uno administrado una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos de glucemia durante el estudio recibieron tratamiento de rescate con pioglitazone. Los criterios de valoración de la glucemia medidos incluyeron la A1C y la glucemia en ayunas.

En combinación con una sulfonilurea y metformin, linagliptin produjo mejorías estadísticamente significativas en la A1C y la glucemia en ayunas, comparada con el placebo (tabla 10). En la población total del estudio (pacientes tratados con linagliptin en politerapia con una sulfonilurea y metformin), se observó una reducción media respecto de los valores iniciales de A1C del -0.6% y de -13 mg/dl en la glucemia en ayunas en comparación con el placebo. Se utilizó tratamiento de rescate en el 5.4% de los pacientes tratados con linagliptin 5 mg y en el 13% de los pacientes tratados con el placebo. La variación respecto de los valores iniciales de peso corporal no difirió de manera significativa entre los grupos.

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

	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 (%)] con 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 utilizando la última observación en el estudio.

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

***HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó el tratamiento como efecto de clase y el valor de la HbA1c inicial como covariable continua. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó el tratamiento como efecto de clase, además del valor de la HbA1c inicial y el valor de glucemia en ayunas inicial como covariables continuas.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

JENTADUETO XR (linagliptin and metformin hydrochloride extended-release) tablets, comprimidos de 5 mg y 1000 mg, recubiertos, ovalados y de color blanco que tienen impreso en un lado en tinta negra el logotipo de Boehringer Ingelheim, y "D5" en la línea superior y "1000 M" en la inferior se suministran en:

Frascos de 30 (NDC 0597-0275-33)

Frascos de 90 (NDC 0597-0275-81)

JENTADUETO XR (linagliptin and metformin hydrochloride extended-release) tablets, comprimidos de 2.5 mg y 1000 mg, recubiertos, ovalados y de color amarillo que tienen impreso en un lado en tinta negra el logotipo de Boehringer Ingelheim, y "D2" en la línea superior y "1000 M" en la inferior se suministran en:

Frascos de 60 (NDC 0597-0270-73)

Frascos de 180 (NDC 0597-0270-94)

Conservación

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consultar la definición de temperatura ambiente controlada de la USP].

Proteger de la exposición a humedad elevada. Conservar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

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

Guía del medicamento

Indicar a los pacientes que lean la Guía del medicamento antes de comenzar el tratamiento con JENTADUETO XR y que la vuelvan a leer cada vez que renueven la receta. Indicar a los pacientes que informen a su médico si presentan cualquier molestia o síntoma inusual, o si algún síntoma persiste o empeora.

Informar a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios de JENTADUETO XR y de otras modalidades de tratamiento. Informar también a los pacientes de la importancia de seguir las instrucciones respecto a la dieta, hacer actividad física con regularidad, verificar la glucemia y realizarse pruebas de A1C de manera periódica, reconocer y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y hacerse evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Aconsejar al paciente que busque asesoramiento médico sin demora durante períodos de estrés como en caso de fiebre, traumatismo, infección o una intervención quirúrgica, ya que sus necesidades respecto al medicamento podrían cambiar.

Acidosis láctica

Informar a los pacientes sobre los riesgos de la acidosis láctica a causa del componente metformin, sus síntomas y las afecciones que predisponen a desarrollar esta enfermedad [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*]. Aconsejar a los pacientes que interrumpan de inmediato el tratamiento con JENTADUETO XR y que le notifiquen al médico sin demora si presentan hiperventilación sin causa aparente, malestar general, mialgia, somnolencia inusual, latidos cardíacos lentos o irregulares, sensación de frío (especialmente en las extremidades) u otros síntomas inespecíficos. Durante el inicio del tratamiento con metformin es frecuente tener síntomas gastrointestinales; estos pueden ocurrir durante el inicio del tratamiento con JENTADUETO XR; sin embargo, se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si tienen síntomas sin causas aparentes. Si bien es poco probable que los síntomas gastrointestinales que ocurren una vez estabilizado el tratamiento se deban al fármaco, la aparición de tales síntomas debe ser evaluada para determinar si podría deberse a acidosis láctica inducida por metformin o a otra enfermedad grave.

Pancreatitis

Informar a los pacientes de que se han comunicado casos de pancreatitis aguda durante el uso de linagliptin posterior a la comercialización. Informar a los pacientes de que el síntoma que caracteriza a la pancreatitis aguda es el dolor abdominal intenso y persistente, que algunas veces se puede extender hacia la espalda, y que puede o no estar acompañado de vómitos. Indicar a los pacientes que interrumpan inmediatamente la administración de JENTADUETO XR y que se comuniquen con el médico si tienen dolor abdominal intenso y persistente [*consultar 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 XR, 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 [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

Vigilancia de la función renal

Informar a los pacientes de la importancia de realizarse pruebas periódicas de la función renal y los parámetros hematológicos cuando se recibe tratamiento con JENTADUETO XR.

Indicar a los pacientes que comuniquen a su médico que están tomando JENTADUETO XR antes de cualquier procedimiento quirúrgico o radiológico, ya que es posible que tengan que suspender temporalmente la administración de JENTADUETO XR hasta que se haya confirmado que la función renal es normal [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*].

Hipoglucemia

Informar a los pacientes de que el riesgo de hipoglucemia se incrementa al usar JENTADUETO XR en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) y que es posible que sea necesario reducir la dosis del secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia [*consultar Advertencias y precauciones (5.4)*].

Reacciones de hipersensibilidad.

Informar a los pacientes de que se han comunicado reacciones alérgicas graves, como anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, durante el uso de linagliptin (uno de los componentes de JENTADUETO XR) posterior a la comercialización. Si aparecen síntomas de reacciones alérgicas (como erupción, exfoliación o descamación de la piel; urticaria; inflamación de la piel o hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que puedan causar dificultad para respirar o tragar), los pacientes deben dejar de tomar JENTADUETO XR y deben solicitar asesoramiento médico de inmediato [*consultar Advertencias y precauciones (5.5)*].

Omisión de una dosis

Indicar a los pacientes que tomen JENTADUETO XR únicamente como se les recetó. Si olvidan tomar una dosis, se debe advertir a los pacientes que no tomen el doble en su próxima dosis.

Consumo de alcohol

Advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso, ni en el corto ni en el largo plazo, mientras reciben tratamiento con JENTADUETO XR [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*].

Instrucciones para la administración

Informar a los pacientes que tomen JENTADUETO XR de que los comprimidos se deben tragar enteros y nunca se deben partir, triturar, disolver ni masticar. También se debe informar a los pacientes de que JENTADUETO XR tablets parcialmente disueltos se pueden eliminar en las heces. Se debe indicar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si ven comprimidos en las heces [*consultar Posología y administración (2.1)*].

Control de la glucemia y la A1C

Informar a los pacientes de que la respuesta a todos los tratamientos para la diabetes debe ser vigilada mediante determinaciones periódicas de la glucemia y de los niveles de A1C, con el objetivo de disminuir estos niveles al límite normal. La vigilancia de la A1C es particularmente útil para evaluar el control de la glucemia a largo plazo.

Vigilancia de la función renal y otros parámetros hematológicos

Informar a los pacientes de que el control inicial y periódico de los parámetros hematológicos (p. ej., valores de hemoglobina/hematocrito y glóbulos rojos) y la función renal (p. ej., la eGFR) deben realizarse como mínimo una vez al año [*consultar Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)*].

Artralgia grave y discapacitante

Informar a los pacientes de que puede presentarse dolor intenso y discapacitante en las articulaciones con esta clase de fármacos. El tiempo hasta la aparición de los síntomas puede variar de un día a años. Indicar a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si tienen dolor intenso en las articulaciones [*consultar Advertencias y precauciones (5.7)*].

Penfigoide ampolloso

Informar a los pacientes de que puede presentarse penfigoide ampolloso con esta clase de fármacos. Indicar a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si tienen ampollas o erosiones [*consultar Advertencias y precauciones (5.8)*].

Embarazo

Informar a las pacientes que el tratamiento con metformin puede ocasionar un embarazo no deseado en algunas mujeres premenopáusicas con anovulación por su efecto sobre la ovulación [*consultar 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

JENTADUETO es una marca registrada de Boehringer Ingelheim International GmbH & Co. KG y se usa bajo licencia.

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT6354FH142017

GUÍA DEL MEDICAMENTO
JENTADUETO® XR
(linagliptin and metformin hydrochloride extended-release)
Tablets

Lea atentamente esta Guía del medicamento antes de comenzar a tomar JENTADUETO XR y cada vez que reponga la receta. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con el médico sobre su afección o su tratamiento. Si tiene preguntas sobre JENTADUETO XR, consulte a su médico o farmacéutico.

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

Se pueden producir efectos secundarios graves en las personas que toman JENTADUETO XR, por ejemplo:

1. Acidosis láctica. Metformin, uno de los medicamentos de JENTADUETO XR, puede causar una afección rara, pero grave, llamada acidosis láctica (acumulación de un ácido en la sangre) que puede ocasionar la muerte. La acidosis láctica representa una urgencia médica y debe ser tratada en el hospital.

Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas, ya que podrían indicar acidosis láctica:

- Siente frío en las manos o en los pies.
- Se siente mareado o aturdido.
- Tiene latidos cardíacos lentos o irregulares.
- Se siente muy débil o cansado.
- Tiene dolores musculares inusuales (no son normales).
- Tiene dificultad para respirar.
- Tiene sueño o somnolencia.
- Tiene dolores de estómago, náuseas o vómitos.

La mayoría de las personas que han tenido acidosis láctica con metformin también tienen otras cosas que, combinadas con metformin, ocasionaron la acidosis láctica. Informe a su médico si usted se encuentra en alguna de las siguientes situaciones, ya que tiene más probabilidades de presentar acidosis láctica con JENTADUETO XR si:

- Tiene problemas graves en los riñones o ciertas pruebas radiológicas en las que se usan colorantes inyectables le afectan los riñones.
- Tiene problemas hepáticos.
- Bebe alcohol con mucha frecuencia o bebe mucho alcohol en poco tiempo (consumo intensivo de alcohol).
- Se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquido corporal). Esto puede ocurrirle si tiene fiebre, vómitos o diarrea. También puede deshidratarse si suda mucho realizando actividades o ejercicio y no bebe suficiente líquido.
- Se somete a una intervención quirúrgica.
- Tiene un ataque cardíaco, una infección grave o un accidente cerebrovascular.

La mejor manera de evitar tener un problema a causa de la acidosis láctica por metformin es decirle a su médico si tiene alguno de los problemas que se mencionan en la lista anterior. Su médico puede decidir suspender el tratamiento con JENTADUETO XR por un tiempo si usted tiene cualquiera de estos problemas. JENTADUETO XR puede causar otros efectos secundarios graves. Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JENTADUETO XR?”.

2. Inflamación del páncreas (pancreatitis), que puede ser grave y causar la muerte. Existen determinados problemas médicos que incrementan sus probabilidades de padecer pancreatitis.

Antes de comenzar a tomar JENTADUETO XR, informe a su médico si alguna vez tuvo:

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

Deje de tomar JENTADUETO XR y llame a su médico de inmediato si tiene dolor fuerte en el área del estómago (abdomen) que no desaparece. Se puede sentir que el dolor que va desde el abdomen hacia la espalda. El dolor puede o no estar acompañado de vómitos. Estos podrían ser síntomas de pancreatitis.

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

Antes de comenzar a tomar JENTADUETO XR, 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 XR?

- JENTADUETO XR es un medicamento de venta con receta que contiene 2 medicamentos para la diabetes: linagliptin y metformin. JENTADUETO XR se puede usar junto con dieta y ejercicio para reducir los niveles de azúcar en la sangre en los adultos con diabetes de tipo 2 cuando el tratamiento conjunto con linagliptin y metformin es adecuado.
- JENTADUETO XR no está indicado para personas con diabetes de tipo 1.
- JENTADUETO XR tampoco está indicado para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cuerpos cetónicos en la sangre o la orina).

- Si tuvo pancreatitis anteriormente, se desconoce si tiene más probabilidades de padecer pancreatitis al recibir tratamiento con JENTADUETO XR.
- Se desconoce si JENTADUETO XR es seguro y eficaz en niños o jóvenes menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar JENTADUETO XR?

No tome JENTADUETO XR 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).
- Es alérgico a linagliptin, a metformin o a cualquiera de los componentes de JENTADUETO XR. Consulte la lista completa de los componentes de JENTADUETO XR al final de esta Guía del medicamento. Los síntomas de una reacción alérgica grave provocada por JENTADUETO XR pueden incluir:
 - erupción cutánea, picazón, exfoliación o descamación;
 - manchas rojas elevadas 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 XR y comuníquese con su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de comenzar a tomar JENTADUETO XR?

Antes de tomar JENTADUETO XR, informe a su médico acerca de todas sus afecciones, incluso si:

- Tiene o tuvo inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Tiene problemas graves en los riñones.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca congestiva.
- Bebe alcohol con mucha frecuencia o bebe mucho alcohol en poco tiempo (consumo intensivo de alcohol).
- Va a recibir una inyección de colorante o agentes de contraste como parte de un procedimiento radiográfico. Es posible que se deba suspender la administración de JENTADUETO XR durante un tiempo breve. Consulte con su médico cuándo debe suspender la administración de JENTADUETO XR y cuándo debe reanudarla. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO XR?”.
- Tiene diabetes de tipo 1. JENTADUETO XR no debe utilizarse para dar tratamiento a personas con diabetes de tipo 1.
- Tiene cualquier otra afección.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si JENTADUETO XR provoca daños al feto. Si está embarazada, consulte con su médico sobre la mejor manera de controlarse el nivel de azúcar en la sangre durante el embarazo.
- **Es una mujer premenopáusica (está en la etapa previa a la menopausia), que ya no tiene el período de forma regular o dejó de tener el período.** Hable con su médico sobre las opciones de control de la natalidad mientras reciba tratamiento con JENTADUETO XR si no piensa quedar embarazada, ya que JENTADUETO XR puede aumentar la probabilidad de que quede embarazada. Avise inmediatamente al médico si queda embarazada mientras toma JENTADUETO XR.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si JENTADUETO XR pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando JENTADUETO XR.

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

En especial, dígame a su médico si usa:

- Otros medicamentos que pueden disminuir el nivel de azúcar en la sangre.
- Rifampin (Rifadin[®], Rimactane[®], Rifater[®], Rifamate[®])*, un antibiótico que se utiliza para tratar la tuberculosis.

Pídale una lista de estos medicamentos a su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es uno de los indicados anteriormente.

Conozca todos los medicamentos que toma. Conserve una lista de ellos y muéstrésela a su médico y a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar JENTADUETO XR?

- Tome JENTADUETO XR exactamente como se lo indique su médico.
- Tome JENTADUETO XR todos los días con una comida. Si toma JENTADUETO XR con una comida podría disminuir las posibilidades de tener malestar estomacal.
- Tome JENTADUETO XR 1 vez cada día.
- Tome JENTADUETO XR tablets enteros. No parta, rompa, triture, disuelva ni mastique JENTADUETO XR tablets antes de tragarlo. Si no puede tragar JENTADUETO XR tablets enteros, dígaselo a su médico.
- Podría ver en las heces (deposiciones) algo que se parece JENTADUETO XR tablet. Si ve comprimidos en las heces, hable con su médico. No deje de tomar JENTADUETO XR sin hablar con su médico.
- Si omite una dosis, tómela con alimentos apenas lo recuerde. Si no lo recuerda hasta la hora de su próxima dosis, sátese la dosis olvidada y vuelva a su esquema de administración habitual. No tome 2 dosis de JENTADUETO XR al mismo tiempo.
- Si toma demasiado JENTADUETO XR, llame a su médico o al Centro de Toxicología al 1-800-222-1222, o vaya a la

sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

- Es posible que su médico le indique que tome JENTADUETO XR junto con otros medicamentos para la diabetes. Si JENTADUETO XR se toma junto con otros determinados medicamentos para la diabetes, puede aumentar la frecuencia de los niveles bajos de azúcar en la sangre. Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JENTADUETO XR?”.
- Es posible que deba suspender la administración de JENTADUETO XR durante un tiempo breve. Llame a su médico y pídales instrucciones si:
 - Está deshidratado (perdió demasiado líquido corporal). Puede deshidratarse si se enferma y tiene muchos vómitos, diarrea o fiebre, o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
 - Tiene previsto someterse a una intervención quirúrgica.
 - Va a recibir una inyección de colorante o agente de contraste como parte de un procedimiento radiográfico. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO XR?” y “¿Quién no debe tomar JENTADUETO XR?”.
- Cuando el cuerpo se encuentra 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 necesita. Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, informe de inmediato a su médico y siga sus instrucciones.
- Mídase el nivel de azúcar en la sangre tal como se lo indique su médico.
- Durante su tratamiento con JENTADUETO XR, continúe con la dieta y el programa de ejercicios que le hayan indicado.
- Su médico hará un seguimiento de la diabetes indicándole análisis de sangre periódicos, en los que se determinarán los niveles de azúcar en la sangre y la hemoglobina A1c.
- Su médico también le indicará análisis de sangre para controlar el funcionamiento de los riñones antes y durante el tratamiento con JENTADUETO XR.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JENTADUETO XR?

JENTADUETO XR puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JENTADUETO XR?”.
- **Nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia).** Si toma JENTADUETO XR con otro medicamento que puede causar niveles bajos de azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina, su riesgo de tener niveles bajos de azúcar en la sangre es mayor. Es posible que haya que reducirle la dosis de sulfonilurea o de insulina mientras tome JENTADUETO XR. Algunos de los signos y síntomas de nivel bajo de azúcar en la sangre son:
 - dolor de cabeza
 - irritabilidad
 - somnolencia
 - hambre
 - debilidad
 - latidos cardíacos rápidos
 - mareos
 - sudores
 - confusión
 - sensación de nerviosismo
- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).** Se pueden producir reacciones alérgicas graves después de la primera dosis o hasta 3 meses después de empezar a tomar JENTADUETO XR. Los síntomas pueden ser:
 - hinchazón de la cara, los labios, la garganta y otras zonas de la piel
 - dificultad para tragar o respirar
 - zonas rojas y elevadas en la piel (ronchas)
 - erupción cutánea, picazón, exfoliación o descamación

Si tiene alguno de estos síntomas, deje de tomar JENTADUETO XR 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 de JENTADUETO XR, pueden presentar dolor en las articulaciones que puede ser intenso. Llame a su médico si tiene dolor fuerte en las articulaciones.
- **Reacción en la piel.** Algunas personas que usan medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4, uno de los medicamentos de JENTADUETO XR, pueden presentar una reacción en la piel llamada penfigoide ampollosa cuyo tratamiento puede requerir la hospitalización. Informe de inmediato 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 XR.

Los efectos secundarios más frecuentes de JENTADUETO XR son la congestión o secreción nasal, el dolor de garganta y la diarrea.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de JENTADUETO XR. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico. Dígame a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o no desaparece.

- Llame a su médico para que le indique qué hacer respecto a los efectos secundarios. Puede comunicar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar JENTADUETO XR?

- Conserve JENTADUETO XR a una temperatura entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Mantenga los comprimidos secos.

Mantenga JENTADUETO XR y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de JENTADUETO XR

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines diferentes de los que se indican en las Guías de los medicamentos. No use JENTADUETO XR para una afección para la que no fue recetado. No dé JENTADUETO XR a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría hacerles daño.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre JENTADUETO XR. Si le interesa tener más información, hable con su médico. Puede pedirle a su médico o farmacéutico la información sobre JENTADUETO XR dirigida a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de JENTADUETO XR?

Principios activos: linagliptin y metformin hydrochloride.

Excipientes: óxido de polietileno, hipromelosa y estearato de magnesio. La cubierta contiene los siguientes excipientes: hidroxipropil celulosa, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, arginina, polietilenglicol, óxido férrico amarillo (2.5 mg/1000 mg), cera de carnaúba, óxido ferroso férrico, propilenglicol y alcohol isopropílico.

¿Qué es la diabetes de tipo 2?

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad en la cual el cuerpo no produce suficiente insulina o la insulina que produce no actúa tan bien como debería. El cuerpo también puede producir demasiada azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede causar serios problemas médicos.

El principal objetivo del tratamiento para la diabetes es disminuir el azúcar en la sangre hasta un nivel normal. Los niveles altos de azúcar en la sangre se pueden reducir con dieta y ejercicio, y cuando es necesario, con determinados medicamentos.

Converse con su médico sobre cómo prevenir, reconocer y tratar el nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia), el nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia) y otros problemas relacionados con 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

JENTADUETO es una marca registrada de Boehringer Ingelheim International GmbH y se usa bajo licencia.

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

Para obtener más información, visite www.jentaduetto.com (o escanee el código que aparece a continuación para ser dirigido a www.jentaduetto.com) o llame a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o al (TTY) 1-800-459-9906.



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

IT6354FH142017

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

Revisado: agosto de 2017