

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TRADJENTA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre TRADJENTA.

TRADJENTA® (linagliptin) tablets, para administración oral  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2011

### -----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

#### Advertencias y precauciones

Insuficiencia cardíaca (5.2)	8/2017
Penfigoide ampoloso (5.6)	12/2016

### -----INDICACIONES Y USO-----

TRADJENTA es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) indicado como un complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes tipo 2 (1.1)

#### Limitaciones de uso importantes:

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

### -----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- La dosis recomendada de TRADJENTA es 5 mg una vez al día (2.1)
- TRADJENTA se puede tomar con o sin alimentos (2.1)

### -----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos: 5 mg (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la linagliptin, tales como anafilaxia, angioedema, exfoliación cutánea, urticaria o hiperreactividad bronquial (4)

### -----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Posterior a la comercialización, se han informado casos de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal. Si se sospecha la presencia de pancreatitis, suspenda de inmediato la administración de TRADJENTA (5.1)
- 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 TRADJENTA en pacientes con factores de riesgo conocidos de insuficiencia cardíaca. Vigile para detectar signos y síntomas (5.2)
- Cuando se administra con un insulín secretagogue (p. ej., sulfonilurea) o con insulín, considere disminuir la dosis del insulín secretagogue o de insulín para reducir el riesgo de hipoglucemia (5.3)

- Con posterioridad a la comercialización, se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con TRADJENTA, entre ellos anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea. En estos casos suspenda de inmediato la administración de TRADJENTA, evalúe otras posibles causas, establezca el control y tratamiento adecuados e inicie un tratamiento antidiabético alternativo. (5.4)
- Se han comunicado casos de artralgia grave e incapacitante en pacientes que recibieron inhibidores de la DPP-4. Considerar como posible causa de dolor articular intenso e interrumpir la administración del fármaco si corresponde. (5.5)
- Con posterioridad a la comercialización, se han informado casos de penfigoide ampoloso que requirieron hospitalización en pacientes que recibieron inhibidores de la DPP-4. Indique a los pacientes que comuniquen la formación de ampollas o erosiones. Ante la sospecha de penfigoide ampoloso, suspenda la administración de TRADJENTA (5.6).
- No hay estudios clínicos que demuestren pruebas concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con TRADJENTA (5.7)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

- Entre las reacciones adversas informadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con TRADJENTA y con más frecuencia que en los pacientes tratados con un placebo se encuentra la nasofaringitis (6.1)
- Se informó con más frecuencia hipoglucemia en pacientes tratados con la combinación de TRADJENTA y una sulfonilurea comparado con aquellos tratados con la combinación de un placebo y una sulfonilurea (6.1)

**Para informar SOSPECHA 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 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### -----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

Inductor potente de la P-glucoproteína/CYP3A4: La eficacia de TRADJENTA puede verse reducida cuando se administra en combinación (p. ej., con rifampin). Se recomienda firmemente el uso de tratamientos alternativos. (7.1)

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

**Revisado: 8/2017**

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Monoterapia y politerapia
- 1.2 Limitaciones de uso importantes

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Administración concomitante con un insulín secretagogue (p. ej., sulfonilurea) o con insulín

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Pancreatitis
- 5.2 Insuficiencia cardíaca
- 5.3 Uso con medicamentos que causan hipoglucemia
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.5 Artralgia grave e incapacitante
- 5.6 Penfigoide ampoloso
- 5.7 Resultados macrovasculares

### 6 REACCIONES ADVERSAS

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

### 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Inductores de la P-glucoproteína o las enzimas CYP3A4

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Uso pediátrico
- 8.4 Uso geriátrico
- 8.5 Insuficiencia renal
- 8.6 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 Monoterapia
- 14.2 Politerapia
- 14.3 Insuficiencia renal

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Monoterapia y politerapia

TRADJENTA está indicado como un complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 [véase Estudios clínicos (14.1)].

#### 1.2 Limitaciones de uso importantes

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

No se ha estudiado TRADJENTA en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de padecer pancreatitis al usar TRADJENTA [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de TRADJENTA es 5 mg una vez al día.

TRADJENTA tablets se pueden tomar con o sin alimentos.

#### 2.2 Administración concomitante con un insulín secretagogue (p. ej., sulfonilurea) o con insulín

Cuando se administra TRADJENTA en combinación con un insulín secretagogue (p. ej., sulfonilurea) o con insulín, es posible que sea necesario administrar una dosis más baja del insulín secretagogue o de insulín para reducir el riesgo de hipoglucemia [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de 5 mg de TRADJENTA (linagliptin) son comprimidos de color rojo claro, redondos, biconvexos, biselados y recubiertos, que de un lado tienen grabado en bajorrelieve "D5" y del otro lado el logo de Boehringer Ingelheim.

### 4 CONTRAINDICACIONES

TRADJENTA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la linagliptin, tales como anafilaxia, angioedema, exfoliación cutánea, urticaria o hiperreactividad bronquial [véase Advertencias y precauciones (5.4) y Reacciones adversas (6.1)].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Pancreatitis

Posterior a la comercialización, se han informado casos de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal, en pacientes que recibían tratamiento con TRADJENTA. Preste especial atención a la aparición de posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha la presencia de pancreatitis, suspenda de inmediato la administración de TRADJENTA e inicie los cuidados adecuados. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de padecer pancreatitis al usar TRADJENTA.

#### 5.2 Insuficiencia cardíaca

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

Se deben tomar en cuenta los riesgos y beneficios de TRADJENTA 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 TRADJENTA.

#### 5.3 Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

Se sabe que los insulín secretagogos y la insulín causan hipoglucemia. La administración de TRADJENTA en combinación con un insulín secretagogue (p. ej., sulfonilurea) estuvo asociada a una tasa más alta de hipoglucemia en comparación con el placebo en un ensayo clínico [véase Reacciones adversas (6.1)]. La administración de TRADJENTA en combinación con insulín en sujetos con insuficiencia renal grave estuvo asociada a una tasa más alta de hipoglucemia [véase Reacciones adversas (6.1)]. Por consiguiente, es posible que sea necesario administrar una dosis más baja del insulín secretagogue o de insulín para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando son administrados en combinación con TRADJENTA.

#### 5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Con posterioridad a la comercialización, se han informado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con TRADJENTA. Entre estas reacciones se encuentran anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea. La aparición de estas reacciones ocurrió dentro de los tres primeros meses después de iniciar el tratamiento con TRADJENTA, y algunos informes aparecieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda la administración de TRADJENTA, evalúe otras posibles causas del acontecimiento y establezca un tratamiento antidiabético alternativo.

También se ha comunicado angioedema con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de DPP-4, ya que se desconoce si estos pacientes tendrán predisposición a sufrir angioedema con TRADJENTA.

#### 5.5 Artralgia grave e incapacitante

Con posterioridad a la comercialización, se han informado casos de artralgia grave e incapacitante en pacientes que recibieron inhibidores de la DPP-4. El tiempo transcurrido hasta el comienzo de los síntomas luego del inicio del tratamiento con el fármaco varió entre un día y años. Al interrumpir la administración del medicamento, se aliviaron los síntomas. En un subgrupo de pacientes los síntomas volvieron a aparecer cuando se reinició la administración del mismo fármaco o de otro inhibidor de la DPP-4. Considerar a los inhibidores de la DPP-4 como posible causa de dolor articular intenso e interrumpir la administración del fármaco si corresponde.

#### 5.6 Penfigoide ampolloso

Con posterioridad a la comercialización, se han informado casos de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores de la DPP-4 que requirieron hospitalización. En los casos comunicados, los pacientes en general se recuperaron con tratamiento inmunodepresor tóxico o sistémico y la interrupción del inhibidor de la DPP-4. Indique a los pacientes que comuniquen la formación de ampollas o erosiones mientras están recibiendo TRADJENTA. Ante la sospecha de penfigoide ampolloso, se debe suspender la administración de TRADJENTA y considerar la posibilidad de derivar al paciente a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

## 5.7 Resultados macrovasculares

No hay estudios clínicos que demuestren pruebas concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con TRADJENTA tablets.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

La evaluación de seguridad de TRADJENTA 5 mg una vez al día en pacientes con diabetes tipo 2 está fundada en 14 ensayos controlados con un placebo, 1 estudio controlado con un fármaco activo y un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave. En los 14 estudios controlados con un placebo, un total de 3625 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y tratados con TRADJENTA 5 mg diarios y 2176 con un placebo. La exposición promedio en los pacientes tratados con TRADJENTA en los distintos estudios fue 29.6 semanas. El período máximo de seguimiento médico fue 78 semanas.

Se estudió TRADJENTA 5 mg una vez al día como monoterapia en tres ensayos controlados con un placebo de 18 y 24 semanas de duración y en cinco estudios adicionales controlados con un placebo y con una duración  $\leq 18$  semanas. Se estudió la administración de TRADJENTA en combinación con otros antihiperlipemiantes en seis ensayos controlados con un placebo: dos con metformin (12 y 24 semanas de duración de tratamiento); uno con una sulfonilurea (18 semanas de duración de tratamiento); uno con metformin y sulfonilurea (24 semanas de duración de tratamiento); uno con pioglitazone (24 semanas de duración de tratamiento); y uno con insulín (criterio principal de valoración a las 24 semanas).

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas registradas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibían TRADJENTA (n = 3625) y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibían el placebo (n = 2176), provenientes de un conjunto de datos combinados de 14 ensayos clínicos controlados con un placebo. La incidencia global de eventos adversos con TRADJENTA fue similar a la del placebo.

**Tabla 1 Reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con TRADJENTA y más frecuentes que con el placebo en estudios clínicos, controlados con un placebo, de TRADJENTA en monoterapia o en politerapia**

	Número (%) de pacientes	
	TRADJENTA 5 mg n = 3625	Placebo n = 2176
Nasofaringitis	254 (7.0)	132 (6.1)
Diarrea	119 (3.3)	65 (3.0)
Tos	76 (2.1)	30 (1.4)

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

Después de 104 semanas de tratamiento en un estudio controlado para comparar TRADJENTA con glibepride donde todos los pacientes recibieron también metformin, las reacciones adversas registradas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con TRADJENTA (n = 776) y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con una sulfonilurea (n = 775) fueron dolor de espalda (9.1% frente a 8.4%), artralgia (8.1% frente a 6.1%), infección de las vías respiratorias altas (8.0% frente a 7.6%), dolor de cabeza (6.4% frente a 5.2%), tos (6.1% frente a 4.9%) y dolor en las extremidades (5.3% frente a 3.9%).

Otras reacciones adversas informadas en estudios clínicos con el tratamiento con TRADJENTA fueron: hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exfoliación cutánea localizada o hiperreactividad bronquial) y mialgia. En el programa del ensayo clínico, se registró pancreatitis en 15.2 casos por 10,000 años-paciente de exposición al recibir tratamiento con TRADJENTA en comparación con 3.7 casos por 10,000 años-paciente de exposición al recibir tratamiento para comparación (placebo y activo de comparación, sulfonilurea). Se registraron tres casos adicionales de pancreatitis después de la última dosis administrada de linagliptin.

#### Hipoglucemia

En los estudios controlados con un placebo, 199 (6.6%) del total de 2994 pacientes tratados con TRADJENTA 5 mg informaron haber experimentado hipoglucemia en comparación con 56 pacientes (3.6%) de los 1546 pacientes que recibieron el placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la del placebo al administrar TRADJENTA como monoterapia o en combinación con metformin, o con pioglitazone. Al administrar TRADJENTA 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 que recibieron 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 en forma contundente si la totalidad de estos informes refleja una hipoglucemia verdadera.

En el estudio de pacientes que recibían TRADJENTA como terapia complementaria a una dosis estable de insulín hasta durante 52 semanas (n=1261), no se observó ninguna diferencia significativa en la incidencia de hipoglucemia informada por el investigador, definida como todo episodio sintomático o asintomático con una automedición de glucemia  $\leq 70$  mg/dl, entre los grupos tratados con TRADJENTA (31.4%) y el placebo (32.9%). Durante el mismo período, se informaron eventos hipoglucémicos graves, definidos como aquellos eventos que requieren la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras medidas de reanimación, en 11 (1.7%) de los pacientes tratados con TRADJENTA y 7 (1.1%) de los pacientes que recibieron el placebo. Se informaron eventos que fueron considerados potencialmente mortales o que requirieron hospitalización en 3 (0.5%) pacientes tratados con TRADJENTA y 1 (0.2%) con el placebo.

#### Administración en personas con insuficiencia renal

Se comparó TRADJENTA con un placebo como terapia complementaria a un tratamiento antidiabético preexistente durante 52 semanas en 133 pacientes con insuficiencia renal grave (valor estimado de TFG  $< 30$  ml/min). Durante las primeras 12 semanas del estudio, se mantuvo estable el tratamiento antidiabético de base e incluyó insulín, sulfonilurea, glinidas y pioglitazone. Para el resto del ensayo, se permitieron ajustes de la dosis en el tratamiento antidiabético de base.

En general, la incidencia de eventos adversos, entre ellos, hipoglucemia grave, fue similar a la registrada en otros ensayos con TRADJENTA. La incidencia observada de hipoglucemia fue más alta (TRADJENTA, 63% en comparación con el placebo, 49%) debido a un incremento de los eventos hipoglucémicos asintomáticos, en especial durante las primeras 12 semanas cuando se mantuvieron estables los tratamientos de base para el control de la glucemia. Diez pacientes tratados con TRADJENTA (15%) y 11 pacientes que recibieron el placebo (17%) informaron haber experimentado al menos un episodio hipoglucémico sintomático confirmado (acompañado de glucemia por pinchazo en el dedo  $\leq 54$  mg/dl). Durante el mismo período, se informaron eventos hipoglucémicos graves, definidos como todo evento que requiera de la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras medidas de reanimación, en 3 (4.4%) pacientes tratados con TRADJENTA y 3 (4.6%) pacientes que recibieron el placebo. Se informaron eventos que fueron considerados potencialmente mortales o que requirieron hospitalización en 2 (2.9%) pacientes que recibían TRADJENTA y 1 (1.5%) paciente que recibía el placebo.

El funcionamiento renal según la medición del valor de la TFGe promedio y el aclaramiento de creatinina no varió durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

#### *Análisis clínicos*

Los cambios en los datos de laboratorio fueron similares en los pacientes tratados con TRADJENTA 5 mg comparado con los pacientes que recibieron el placebo.

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

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

#### *Signos vitales*

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales en los pacientes tratados con TRADJENTA.

## **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de TRADJENTA después de su aprobación. Como estas reacciones se informan de forma voluntaria por parte de una población cuyo tamaño es desconocido, por lo general no resulta posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal [véase *Indicaciones y uso (1.2)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Artralgia grave e incapacitante [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Penfigoide ampoloso [véase *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Erupción
- Úlceras en la boca, estomatitis

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **7.1 Inductores de la P-glucoproteína o las enzimas CYP3A4**

La rifampin disminuyó la exposición a la linagliptin, lo que indica que la eficacia de TRADJENTA puede verse reducida cuando se administra en combinación con un inductor potente de la P-gp o de la CYP3A4. Por consiguiente, se recomienda enfáticamente el uso de tratamientos alternativos al administrar linagliptin con un inductor potente de la P-gp o de la CYP3A4 [véase *Farmacología clínica (12.3)*].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### *Resumen de riesgos*

Los datos limitados sobre el uso de TRADJENTA en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos graves y pérdida del embarazo. Si existen riesgos para la madre y el feto asociados a la diabetes mal controlada durante el embarazo [véase *Consideraciones clínicas*].

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

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

#### *Consideraciones clínicas*

##### *Riesgo maternal y/o embriofetal asociado a la enfermedad*

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

#### *Datos*

##### *Datos en animales*

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

### **8.2 Lactancia**

#### *Resumen de riesgos*

No hay información acerca de la presencia de linagliptin en la leche materna, los efectos que tiene en los lactantes o los efectos en la producción de leche. No obstante, la linagliptin está presente en la leche de rata. Por lo tanto, deben tenerse en cuenta los beneficios de la alimentación con leche materna para el desarrollo y para la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TRADJENTA y cualquier posible efecto adverso sobre el niño lactante a causa de TRADJENTA o de la afección subyacente de la madre.

### **8.4 Uso pediátrico**

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

### **8.5 Uso geriátrico**

Hubo 4040 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con linagliptin 5 mg en 15 ensayos clínicos de TRADJENTA; 1085 (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 un 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 pacientes de edad avanzada. Si bien los estudios clínicos de linagliptin no han identificado diferencias en la respuesta de pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas de edad más avanzada.

### **8.6 Insuficiencia renal**

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal [véase *Farmacología clínica (12.3)*].

## 8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática [véase *Farmacología clínica (12.3)*].

## 10 SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis de TRADJENTA, póngase en contacto con el Centro de Toxicología. Tome las medidas de apoyo usuales (p. ej., eliminación del material sin absorber del tracto gastrointestinal, vigilancia clínica y tratamiento sintomático) según lo requiera el estado clínico del paciente. La eliminación de la linagliptin por hemodiálisis o diálisis peritoneal resulta poco probable.

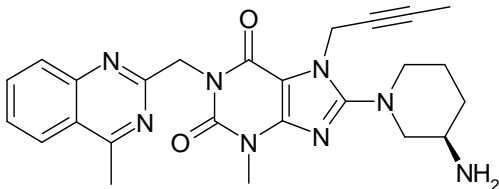
Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, no se presentaron reacciones clínicas adversas relacionadas con la dosis con dosis únicas de hasta 600 mg de TRADJENTA (equivalente a 120 veces la dosis diaria recomendada). No existen datos con dosis por encima de 600 mg en seres humanos.

## 11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de TRADJENTA (linagliptin) contienen, como principio activo, un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) activo por vía oral.

La linagliptin se describe químicamente como 1H-purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-buten-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolil)metil]-

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



La linagliptin es una sustancia sólida de blanca a amarillenta, no higroscópica o solo ligeramente higroscópica. Es muy ligeramente soluble en agua (0.9 mg/ml). La linagliptin es soluble en methanol (aprox. 60 mg/ml), parcialmente soluble en ethanol (aprox. 10 mg/ml), muy ligeramente soluble en isopropanol (<1 mg/ml) y muy ligeramente soluble en acetone (aprox. 1 mg/ml).

Cada comprimido recubierto de TRADJENTA contiene 5 mg de base libre de linagliptin y los siguientes excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, copovidona y estearato de magnesio. Además, la cubierta contiene los siguientes excipientes: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol y óxido férrico rojo.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

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

### 12.2 Farmacodinámica

La linagliptin se une a la DPP-4 en una forma reversible y por eso aumenta las concentraciones de hormonas incretinas. La linagliptin aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón en una forma que es dependiente de la glucosa, y por lo tanto produce una mejor regulación de la homeostasis de la glucosa. La 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 *in vitro* de DPP-8 o DPP-9 en concentraciones que se aproximan a las exposiciones terapéuticas.

#### *Electrofisiología cardíaca*

En un estudio aleatorizado, con diseño cruzado de 4 vías, controlado con un placebo y comparado con un fármaco activo, se les administró a 36 sujetos sanos una sola dosis oral de linagliptin 5 mg, linagliptin 100 mg (20 veces la dosis recomendada), moxifloxacina y un placebo. No se observó ningún aumento en el QTc ni con la dosis recomendada de 5 mg ni con la dosis de 100 mg. Con la dosis de 100 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de linagliptin fueron aproximadamente 38 veces más altas que las concentraciones máximas luego de la dosis de 5 mg.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la linagliptin ha sido caracterizada en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 5 mg en sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de linagliptin se registraron aproximadamente una hora y media después de la administración de la dosis ( $T_{máx}$ ); la media del área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática fue 139 nmol\*h/l y la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) fue 8.9 nmol/l.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptin descienden en por lo menos una manera bifásica con una semivida terminal larga (mayor de 100 horas), lo que se relaciona con la unión saturable de la linagliptin a la DPP-4. La prolongada fase de eliminación no contribuye a la acumulación del fármaco. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptin, según se ha determinado con la administración oral de múltiples dosis de linagliptin 5 mg, es de aproximadamente 12 horas. Luego de la dosificación una vez al día, para la tercera dosis se alcanzan concentraciones plasmáticas en equilibrio de linagliptin 5 mg, y la  $C_{máx}$  y el ABC aumentaron por un factor de 1.3 en la situación de equilibrio comparado con la primera dosis. Los coeficientes de variación intraindividual e interindividual para el ABC de linagliptin fueron pequeños (12.6% y 28.5%, respectivamente). El ABC de concentración plasmática de linagliptin aumentó de una manera menor que en proporción a la dosis en el intervalo de dosis de 1 a 10 mg. La farmacocinética de la linagliptin es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

#### *Absorción*

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptin es aproximadamente 30%. Las comidas con alto contenido de grasas redujeron la  $C_{máx}$  en un 15% y aumentaron el ABC en un 4%; este efecto no tiene relación clínica. TRADJENTA se puede tomar con o sin alimentos.

#### *Distribución*

La media del volumen aparente de distribución en la situación de equilibrio luego de una dosis intravenosa única de linagliptin 5 mg en sujetos sanos es de aproximadamente 1110 litros, lo que indica que la linagliptin se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión de la linagliptin a las proteínas plasmáticas depende de la concentración; disminuye de cerca de 99% a 1 nmol/l hasta 75%-89% a  $\geq 30$  nmol/l, lo que refleja una saturación de la unión a la DPP-4 según aumenta la concentración de linagliptin. A altas concentraciones, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70% al 80% de la linagliptin permanece unida a las proteínas plasmáticas y el 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.

### Metabolismo

Luego de la administración oral, la mayor parte (alrededor del 90%) de la linagliptin se elimina sin cambios, lo que indica que el metabolismo representa una vía poco importante de eliminación. Una pequeña fracción de la linagliptin absorbida es metabolizada y produce un metabolito farmacológicamente inactivo, que presenta una exposición en estado de equilibrio de 13.3% en relación con la linagliptin.

### Excreción

Después de la administración por vía oral de una dosis de [<sup>14</sup>C]-linagliptin a sujetos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó a través del sistema enterohepático (80%) o a través de la orina (5%) dentro de los 4 días a partir de la administración de la dosis. El aclaramiento renal en la situación de equilibrio fue aproximadamente 70 ml/min.

### Poblaciones específicas

#### Insuficiencia renal

Un estudio farmacocinético abierto evaluó la farmacocinética de linagliptin 5 mg en pacientes de ambos sexos con diferentes grados de insuficiencia renal crónica. El estudio incluyó 6 sujetos sanos con un funcionamiento renal normal (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥80 ml/min), 6 pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 50 a <80 ml/min), 6 pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min), 10 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) y 11 pacientes con diabetes tipo 2 y un funcionamiento renal normal. Se determinó el aclaramiento de creatinina mediante cuantificación del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas o se calculó a partir de la creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Bajo condiciones de equilibrio, la exposición a la linagliptin en pacientes con insuficiencia renal leve era comparable a la de los sujetos sanos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada bajo condiciones de equilibrio, la exposición media de la linagliptin aumentó (ABC<sub>τ,ss</sub> de 71% y C<sub>máx</sub> de 46%) en comparación con los sujetos sanos. Este aumento no estuvo asociado a una semivida de acumulación o semivida terminal prolongadas, o a un factor de acumulación aumentado. La eliminación renal de linagliptin fue de menos del 5% de la dosis administrada y no se vio afectada por un funcionamiento renal disminuido.

Los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal grave mostraron una exposición en situación de equilibrio aproximadamente 40% más alta que la de los pacientes con diabetes tipo 2 y funcionamiento renal normal (aumento en el ABC<sub>τ,ss</sub> de 42% y C<sub>máx</sub> de 35%). Para ambos grupos con diabetes tipo 2, la eliminación renal fue de menos del 7% de la dosis administrada.

Estos resultados fueron respaldados aun más por los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la exposición en situación de equilibrio (ABC<sub>τ,ss</sub>) de la linagliptin fue aproximadamente 25% menor y la C<sub>máx,ss</sub> fue aproximadamente 36% menor que en los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), el ABC<sub>τ,ss</sub> de la linagliptin fue alrededor de 14% menor y la C<sub>máx,ss</sub> fue aproximadamente 8% menor que en los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) tuvieron una exposición comparable de linagliptin en cuanto al ABC<sub>0-24</sub> y una C<sub>máx</sub> aproximadamente 23% menor comparado con los sujetos sanos. Las reducciones en los parámetros farmacocinéticos vistas en los pacientes con insuficiencia hepática no causaron reducciones en la inhibición de la DPP-4.

#### Índice de masa corporal (IMC)/Peso

No es necesario ajustar la dosis en función del IMC o del peso. El IMC y el peso no tuvieron ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

#### Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

#### Población geriátrica

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

#### Población pediátrica

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

#### Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. La raza no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la linagliptin de acuerdo con los datos farmacocinéticos disponibles, que incluyen sujetos de raza blanca, hispanos, de raza negra y asiáticos.

### Interacciones medicamentosas

#### Evaluación de las interacciones medicamentosas *in vitro*

La linagliptin es un inhibidor débil a moderado de CYP3A4, una isoenzima 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.

La linagliptin es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp) y a altas concentraciones inhibe el transporte de digoxin mediado por la P-gp. De acuerdo con estos resultados y estudios *in vivo* de interacciones medicamentosas, se considera muy poco probable que la linagliptin produzca interacciones con otros sustratos de la P-gp a concentraciones terapéuticas.

#### Evaluación de las interacciones medicamentosas *in vivo*

Los inductores potentes de CYP3A4 o P-gp (p. ej., rifampin) disminuyen la exposición a la linagliptin a concentraciones por debajo de las terapéuticas y, probablemente, inefectivas. Para los pacientes que requieren la administración de dichos fármacos, se recomienda enfáticamente una alternativa a la linagliptin. Estudios *in vivo* mostraron indicios de una predisposición baja a la aparición de interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp y transportadores de cationes orgánicos (OCT). No se recomienda el ajuste de dosis de TRADJENTA en función de los resultados de los estudios farmacocinéticos descritos.

**Tabla 2 Efecto de los fármacos administrados simultáneamente sobre la exposición sistémica de la linagliptin**

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis de linagliptin*	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0	
			ABC <sup>†</sup>	C <sub>máx</sub>

No es necesario el ajuste de la dosis de TRADJENTA cuando se administra de manera simultánea con los siguientes fármacos:				
Metformin	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	1.20	1.03
Glyburide	1.75 mg <sup>#</sup>	5 mg una vez al día	1.02	1.01
Pioglitazone	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	1.13	1.07
Ritonavir	200 mg dos veces al día	5 mg <sup>#</sup>	2.01	2.96
<b>La eficacia de TRADJENTA puede verse reducida cuando se administra en combinación con inductores potentes de CYP3A4 o P-gp (p. ej., rifampin). Se recomienda enfáticamente la administración de tratamientos alternativos [véase Interacciones medicamentosas (7.1)].</b>				
Rifampin	600 mg una vez al día	5 mg una vez al día	0.60	0.56

\*Dosis múltiple (situación 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

u.v.d. = una vez al día

d.v.d. = dos veces al día

t.v.d. = tres veces al día

**Tabla 3 Efecto de la linagliptin sobre la exposición sistémica de los fármacos administrados simultáneamente**

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis de linagliptin*	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC <sup>†</sup>	C <sub>máx</sub>
<b>No es necesario el ajuste de la dosis para los siguientes fármacos administrados de manera simultánea:</b>					
Metformin	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	metformin	1.01	0.89
Glyburide	1.75 mg <sup>#</sup>	5 mg una vez al día	glyburide	0.86	0.86
Pioglitazone	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	pioglitazone	0.94	0.86
			metabolito M-III	0.98	0.96
			metabolito M-IV	1.04	1.05
Digoxin	0.25 mg una vez al día	5 mg una vez al día	digoxin	1.02	0.94
Simvastatin	40 mg una vez al día	10 mg una vez al día	simvastatin	1.34	1.10
			simvastatin acid	1.33	1.21
Warfarin	10 mg <sup>#</sup>	5 mg una vez al día	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 una vez al día	5 mg una vez al día	ethinylestradiol	1.01	1.08
			levonorgestrel	1.09	1.13

\*Dosis múltiple (situación 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<sub>máx</sub>=E<sub>máx</sub> para los criterios de valoración farmacodinámicos

IIN = Índice internacional normalizado

TP = Tiempo de protrombina

u.v.d. = una vez al día

t.v.d. = tres veces al día

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

La linagliptin no incrementó la incidencia de tumores en ratas macho y hembra en un estudio de 2 años a 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. La linagliptin no incrementó la incidencia de tumores en ratones en un estudio de 2 años a 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. Dosis más altas de linagliptin en ratones hembra (80 mg/kg) incrementaron la incidencia de linfoma a aproximadamente 215 veces la dosis clínica según la exposición en el ABC.

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

En estudios de fertilidad realizados en ratas, la linagliptin no tuvo efectos adversos en el desarrollo embrionario temprano, en 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).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha estudiado TRADJENTA como monoterapia y en combinación con metformin, glimepiride, pioglitazone e insulín.

Un total de 3648 pacientes con diabetes tipo 2 fueron distribuidos aleatoriamente y expuestos a linagliptin durante, al menos, 12 semanas en 10 estudios de eficacia clínica con doble enmascaramiento y controlados con un placebo para evaluar los efectos de TRADJENTA sobre el control glucémico. La distribución étnica/racial general en estos estudios fue 69% de raza blanca, 29% asiáticos y 2.5% de raza negra, e incluyó un 16% de pacientes hispanos/latinos. El 52% de los pacientes eran hombres. La edad promedio general de los pacientes era 57 años (intervalo de 20 a 91 años). Asimismo, se realizó un estudio controlado con un fármaco activo

(glimepiride) de 104 semanas de duración en 1551 pacientes con diabetes tipo 2 con un control de glucemia deficiente que recibían metformin, y se realizó un estudio controlado con un placebo de 52 semanas de duración en 133 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica grave (TFGe <30 ml/min).

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con TRADJENTA produjo mejorías clínicamente significativas en los valores de hemoglobina A1c (A1C), glucemia en ayunas y glucemia 2 horas posprandial en comparación con el placebo.

#### 14.1 Monoterapia

Un total de 730 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en dos estudios con doble enmascaramiento y controlados con un placebo, uno de 18 semanas y el otro de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con TRADJENTA. En ambos estudios con monoterapia, los pacientes que estaban tomando un antihiper glucemiante lo suspendieron y fueron sometidos a un período de dieta, ejercicio y reposo farmacológico de alrededor de 6 semanas que incluyó un período abierto de preinclusión con placebo durante las últimas 2 semanas. Los pacientes que tenían un control deficiente de la glucemia (A1C 7% a 10%) después del período de reposo farmacológico fueron asignados al azar; los pacientes que no estaban tomando ningún antihiper glucemiante en ese momento (sin tratamiento por lo menos durante 8 semanas) y que tenían un control deficiente de la glucemia (A1C 7% a 10%) fueron asignados al azar después de completar el período abierto de preinclusión con placebo de 2 semanas. En el estudio de 18 semanas, solo se incluyeron pacientes que no eran aptos para tomar metformin. En el estudio de 18 semanas, 76 pacientes fueron asignados al azar para recibir el placebo y 151 para recibir TRADJENTA 5 mg; en el estudio de 24 semanas, 167 pacientes fueron asignados al azar para recibir el placebo y 336 para recibir TRADJENTA 5 mg. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos específicos de glucemia durante el estudio de 18 semanas recibieron tratamiento de rescate con pioglitazone y/o insulina; en el ensayo de 24 semanas se utilizó metformin para el tratamiento de rescate.

El tratamiento con 5 mg al día de TRADJENTA produjo mejorías estadísticamente significativas en la A1C, la glucemia en ayunas y la glucemia 2 horas posprandial, comparado con el placebo (tabla 4). En el estudio de 18 semanas, el 12% de los pacientes que recibían TRADJENTA 5 mg y el 18% de los que recibían el placebo necesitaron el tratamiento de rescate. En el estudio de 24 semanas, el 10.2% de los pacientes que recibían TRADJENTA 5 mg y el 20.9% de los que recibían el placebo

necesitaron el tratamiento de rescate. La mejoría en la A1C comparada con el placebo no se vio afectada por el sexo, la edad, la raza, el tratamiento previo con antihiper glucemiantes, el IMC inicial o un índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) estándar. Como suele ocurrir en los ensayos de fármacos para tratar la diabetes tipo 2, la media de reducción de la A1C con TRADJENTA parece estar relacionada con el grado de elevación inicial de la A1C. En estos estudios de 18 y 24 semanas, los cambios desde los valores iniciales de A1C fueron -0.4% y -0.4%, respectivamente, para aquellos que recibieron TRADJENTA, y 0.1% y 0.3%, respectivamente, para los que recibieron el placebo. El cambio respecto de los valores iniciales de peso corporal no difirió de manera significativa entre los grupos.

**Tabla 4 Parámetros glucémicos en estudios de monoterapia con TRADJENTA controlados con un placebo\***

	Estudio de 18 semanas		Estudio de 24 semanas	
	TRADJENTA 5 mg	Placebo	TRADJENTA 5 mg	Placebo
<b>A1C (%)</b>				
Número de pacientes	n = 147	n = 73	n = 333	n = 163
Valores iniciales (media)	8.1	8.1	8.0	8.0
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-0.4	0.1	-0.4	0.3
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	-0.6 (-0.9, -0.3)	--	-0.7 (-0.9, -0.5)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron A1C <7%**	32 (23.5)	8 (11.8)	77 (25)	17 (12)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>				
Número de pacientes	n = 138	n = 66	n = 318	n = 149
Valores iniciales (media)	178	176	164	166
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-13	7	-9	15
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	-21 (-31, -10)	--	-23 (-30, -16)	--
<b>Glucemia 2 horas posprandial (mg/dl)</b>				
Número de pacientes	Datos no disponibles	Datos no disponibles	n = 67	n = 24
Valores iniciales (media)	--	--	258	244
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	--	--	-34	25
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	--	--	-58 (-82, -34)	--

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

\*\*Estudio de 18 semanas: Placebo, n=68; TRADJENTA, n=136

Estudio de 24 semanas: Placebo, n=147; TRADJENTA, n=306

\*\*\*Estudio de 18 semanas. HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento, motivo de la intolerancia a la metformin 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, motivo de la intolerancia a la metformin y número de antidiabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y la glucemia en ayunas inicial como covariables continuas.

Estudio de 24 semanas. 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 valor de la 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 valor de glucemia dos horas posprandial inicial como covariable.

#### 14.2 Politerapia

##### Politerapia complementaria con metformin

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

En combinación con metformin, TRADJENTA produjo mejorías estadísticamente significativas en la A1C, la glucemia en ayunas y la glucemia 2 horas posprandial, en comparación con el placebo (tabla 5). Se utilizó el tratamiento de rescate para el control de la glucemia en el 7.8% de los pacientes tratados con TRADJENTA 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 5 Parámetros glucémicos para TRADJENTA en combinación con metformin en un estudio controlado con un placebo\***

	TRADJENTA 5 mg + Metformin	Placebo + Metformin
<b>A1C (%)</b>		
Número de pacientes	n = 513	n = 175



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

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

\*\*TRADJENTA 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 dos horas posprandial inicial como covariable.

#### Politerapia inicial con metformin

Un total de 791 pacientes con diabetes 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 y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de TRADJENTA como tratamiento inicial con metformin. Los pacientes que recibían un antihiper glucemiantes (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 con placebo de 2 semanas, con enmascaramiento simple, los pacientes que presentaban un control deficiente de la glucemia (A1C  $\geq 7.0\%$  a  $\leq 10.5\%$ ) fueron distribuidos aleatoriamente. Los pacientes que presentaban un control deficiente de la glucemia (A1C  $\geq 7.5\%$  a  $< 11.0\%$ ) y que no recibían antihiper glucemiantes al ingresar al estudio (48%) entraron de inmediato al período de preinclusión con placebo de 2 semanas, con enmascaramiento simple, y luego fueron distribuidos aleatoriamente. La aleatorización fue estratificada según el valor inicial de A1C ( $< 8.5\%$  frente a  $\geq 8.5\%$ ) y el uso previo de antidiabéticos orales (ninguno frente a monoterapia). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:2:2:2:2:2 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 TRADJENTA 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, tiazolidinedione o insulina.

El tratamiento inicial con la combinación de linagliptin y metformin produjo mejorías significativas en la A1C y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo, con la metformin sola y la linagliptin sola (tabla 6).

La media corregida para la diferencia de tratamiento en el valor de A1C desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF) fue -0.5% (IC del 95% -0.7, -0.3;  $p < 0.0001$ ) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg dos veces al día comparado con metformin 1000 mg dos veces al día; -1.1% (IC del 95% -1.4, -0.9;  $p < 0.0001$ ) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 1000 mg dos veces al día comparado con TRADJENTA 5 mg una vez al día; -0.6% (IC del 95% -0.8, -0.4;  $p < 0.0001$ ) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg dos veces al día comparado con metformin 500 mg dos veces al día; y -0.8% (IC del 95% -1.0, -0.6;  $p < 0.0001$ ) para el grupo de linagliptin 2.5 mg/metformin 500 mg dos veces al día comparado con TRADJENTA 5 mg una vez al día.

Los efectos sobre los lípidos 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, solas y en combinación, en pacientes distribuidos aleatoriamente que padecían diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con dieta y ejercicio\*\***

	Placebo	TRADJENTA 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
<b>A1C (%)</b>						
Número de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valores iniciales (media)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida****)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	--	-0.6 (-0.9, -0.3)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-1.3 (-1.6, -1.1)	-1.2 (-1.5, -0.9)	-1.7 (-2.0, -1.4)
Pacientes [n (%)] que alcanzaron 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
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>						
Número de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valores iniciales (media)	203	195	191	199	191	196
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida****)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

\*La dosis diaria total de TRADJENTA 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.

Estudio controlado con un fármaco activo frente a glimepiride en combinación con metformin

Se evaluó la eficacia de TRADJENTA en un estudio de no inferioridad de 104 semanas, con doble enmascaramiento, controlado con glimepiride, en pacientes con diabetes tipo 2 y con un control de la glucemia insuficiente a pesar de recibir tratamiento con metformin. Los pacientes que recibían tratamiento solo con metformin ingresaron a un período de preinclusión de 2 semanas de duración, mientras que los pacientes con tratamiento previo con metformin y otro antihiper glucemiante ingresaron a un período de pretratamiento de 6 semanas de duración con monoterapia con metformin (dosis de  $\geq 1500$  mg/día) y reposo farmacológico del otro fármaco. Después de un período adicional de preinclusión con placebo de 2 semanas, aquellos que presentaban un control de la glucemia deficiente (A1C 6.5% a 10%) fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para añadir TRADJENTA 5 mg una vez al día o glimepiride. La aleatorización fue estratificada según el valor de la HbA1c inicial ( $< 8.5\%$  frente a  $\geq 8.5\%$ ) y el uso previo de anti diabéticos (metformin sola frente a metformin más otro anti diabético oral). A los pacientes que recibían glimepiride 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 era necesario para optimizar el control de la glucemia. A partir de ahí, la dosis de glimepiride debía mantenerse constante, excepto en los momentos en que debía disminuirse la dosis para prevenir una hipoglucemia.

Después de 52 y 104 semanas, tanto TRADJENTA como glimepiride produjeron disminuciones del valor de A1C inicial (52 semanas: -0.4% para el grupo de TRADJENTA, -0.6% para el grupo de glimepiride; 104 semanas: -0.2% para el grupo de TRADJENTA, -0.4% para el grupo de glimepiride) desde un valor promedio inicial de 7.7% (tabla 7). La diferencia promedio entre los grupos en el cambio del valor de A1C desde el inicio fue 0.2% con un intervalo de confianza bilateral del 97.5% (0.1%, 0.3%) para el análisis de la población por intención de tratar que utiliza la última observación considerada. Estos resultados fueron congruentes con el análisis de los pacientes que completaron el estudio.

**Tabla 7 Parámetros glucémicos a las 52 y a las 104 semanas en un estudio comparando TRADJENTA con glimepiride como tratamiento complementario en pacientes no controlados adecuadamente con metformin\*\***

	Semana 52		Semana 104	
	TRADJENTA 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (dosis media de glimepiride 3 mg)	TRADJENTA 5 mg + Metformin	Glimepiride + Metformin (dosis media de glimepiride 3 mg)
<b>A1C (%)</b>				
Número de pacientes	n = 764	n = 755	n = 764	n = 755
Valores iniciales (media)	7.7	7.7	7.7	7.7
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida****)	-0.4	-0.6	-0.2	-0.4
Diferencia respecto de la glimepiride (media corregida) (IC del 97.5%)	0.2 (0.1, 0.3)	--	0.2 (0.1, 0.3)	--
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>				
Número de pacientes	n = 733	n = 725	n = 733	n = 725
Valores iniciales (media)	164	166	164	166
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida****)	-8*	-15	-2†	-9
<b>Incidencia de hipoglucemia (%)***</b>				
Número de pacientes	n = 776	n = 775	n = 776	n = 775
Incidencia****	5.3 *	31.1	7.5 *	36.1

\* $p < 0.0001$  frente a glimepiride; † $p = 0.0012$  frente a glimepiride

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

\*\*\*La incidencia de hipoglucemia incluyó eventos asintomáticos (no acompañados de los síntomas característicos y una concentración plasmática de glucosa de  $\leq 70$  mg/dl) y eventos sintomáticos con los síntomas característicos de hipoglucemia y una concentración plasmática de glucosa de  $\leq 70$  mg/dl.

\*\*\*\*HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento y número de anti diabéticos 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 anti diabéticos orales previos como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y el valor de glucemia en ayunas inicial como covariables continuas. Incidencia de hipoglucemia (%): se realizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en la población de pacientes que formaban parte del grupo bajo tratamiento, para comparar la proporción de pacientes con eventos de hipoglucemia entre los pacientes tratados con linagliptin y los pacientes tratados con glimepiride.

Los pacientes tratados con linagliptin presentaron un peso corporal inicial promedio de 86 kg y se observó una disminución de la media corregida 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 corregida del peso corporal desde el valor inicial de 1.4 kg a las 52 semanas y de 1.3 kg a las 104 semanas (diferencia de tratamiento  $p < 0.0001$  en ambos puntos temporales).

#### Politerapia complementaria con pioglitazone

Un total de 389 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de TRADJENTA en combinación con pioglitazone. Se suspendió el tratamiento en los pacientes que recibían tratamiento con antihiper glucemiantes orales durante un período de 6 semanas (4 semanas seguidas de un período abierto de preinclusión con placebo de 2 semanas). Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo ingresaron directamente al período de preinclusión con placebo de 2 semanas. Después del período de preinclusión, los pacientes fueron asignados al azar para recibir TRADJENTA 5 mg o el placebo, ambos sumados a la administración de pioglitazone 30 mg diarios. Los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos de glucemia durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con metformin. Los criterios de valoración glucémicos determinados fueron el valor de A1C y la glucemia en ayunas.

En la combinación inicial con pioglitazone 30 mg, TRADJENTA 5 mg produjo mejoras estadísticamente significativas en la A1C y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo con pioglitazone (tabla 8). Se utilizó el tratamiento de rescate en el 7.9% de los pacientes tratados con TRADJENTA 5 mg/pioglitazone 30 mg y en el 14.1% de los pacientes tratados con placebo/pioglitazone 30 mg. El peso de los pacientes aumentó en ambos grupos durante el estudio, con una media corregida de cambio respecto a los valores iniciales de 2.3 kg y 1.2 kg en los grupos con TRADJENTA 5 mg/pioglitazone 30 mg y placebo/pioglitazone 30 mg, respectivamente ( $p = 0.0141$ ).

**Tabla 8 Parámetros glucémicos para TRADJENTA en politerapia con pioglitazone en un estudio controlado con un placebo\***

	TRADJENTA 5 mg + Pioglitazone	Placebo + Pioglitazone
<b>A1C (%)</b>		
Número de pacientes	n = 252	n = 128
Valores iniciales (media)	8.6	8.6
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida**)	-1.1	-0.6
Diferencia respecto del placebo + pioglitazone (media corregida) (IC 95%)	-0.5 (-0.7, -0.3)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron A1C $< 7\%$	108 (42.9)	39 (30.5)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>		
Número de pacientes	n = 243	n = 122
Valores iniciales (media)	188	186
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida**)	-33	-18
Diferencia respecto del placebo + pioglitazone (media corregida) (IC 95%)	-14 (-21, -7)	--

\*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.

#### Politerapia complementaria con sulfonilureas

Un total de 245 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 18 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de TRADJENTA en combinación con una sulfonilurea (SU). Los pacientes que recibían monoterapia con una sulfonilurea (n = 142) fueron distribuidos aleatoriamente después de completar un período de preinclusión con placebo, con enmascaramiento simple, de 2 semanas. Los pacientes que recibían una sulfonilurea más otro antihiper glucemante oral (n = 103) fueron distribuidos aleatoriamente después de un período de reposo farmacológico de 4 semanas y un período de preinclusión con placebo, con enmascaramiento simple, de 2 semanas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para añadir la administración de TRADJENTA 5 mg o de un placebo, cada uno administrado una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos de glucemia durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con metformin. Los criterios de valoración glucémicos determinados incluyeron la A1C y la glucemia en ayunas.

En combinación con una sulfonilurea, TRADJENTA produjo mejorías estadísticamente significativas en la A1C en comparación con el placebo después de 18 semanas de tratamiento; las mejorías que se observaron en la glucemia en ayunas con TRADJENTA no fueron estadísticamente significativas comparadas con el placebo (tabla 9). Se utilizó tratamiento de rescate en el 7.6% de los pacientes tratados con TRADJENTA 5 mg y el 15.9% de los pacientes tratados con el placebo. No se observó una diferencia significativa entre TRADJENTA y el placebo en cuanto al peso corporal.

**Tabla 9 Parámetros glucémicos para TRADJENTA en combinación con una sulfonilurea en un estudio controlado con un placebo\***

	TRADJENTA 5 mg + SU	Placebo + SU
<b>A1C (%)</b>		
Número de pacientes	n = 158	n = 82
Valores iniciales (media)	8.6	8.6
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-0.5	-0.1
Diferencia respecto del placebo + SU (media corregida) (IC 95%)	-0.5 (-0.7, -0.2)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron A1C <7%**	23 (14.7)	3 (3.7)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>		
Número de pacientes	n = 155	n = 78
Valores iniciales (media)	180	171
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-8	-2
Diferencia respecto del placebo + SU (media corregida) (IC 95%)	-6 (-17, 4)	--

SU = sulfonilurea

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

\*\*TRADJENTA 5 mg + SU, n=156; placebo + SU, n=82

\*\*\*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.

#### Politerapia complementaria con metformin y una sulfonilurea

Un total de 1058 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de TRADJENTA en combinación 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 que recibían una sulfonilurea y metformin fueron asignados al azar para recibir TRADJENTA 5 mg o un 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 glucémicos determinados incluyeron la A1C y la glucemia en ayunas.

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

**Tabla 10 Parámetros glucémicos para TRADJENTA en combinación con metformin y una sulfonilurea en un estudio controlado con un placebo\***

	TRADJENTA 5 mg + Metformin + SU	Placebo + Metformin + SU
<b>A1C (%)</b>		
Número de pacientes	n = 778	n = 262
Valores iniciales (media)	8.2	8.1
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-0.7	-0.1
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	-0.6 (-0.7, -0.5)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron A1C <7%**	217 (29.2)	20 (8.1)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>		
Número de pacientes	n = 739	n = 248
Valores iniciales (media)	159	163
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-5	8
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	-13 (-18, -7)	--

SU = sulfonilurea

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

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

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

#### Politerapia complementaria con insulín

Un total de 1261 pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con insulín basal sola o insulín basal en combinación con fármacos por vía oral participaron en un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia de TRADJENTA como tratamiento complementario a la insulín basal durante 24 semanas. La aleatorización fue estratificada según el valor de la HbA1c inicial (<8.5% frente a ≥8.5%), la determinación del estado de insuficiencia renal (según el valor de la TFGe inicial) y el uso concomitante de antidiabéticos orales (ninguno, solo metformin, solo pioglitazone, metformin + pioglitazone). Los pacientes con un valor de A1C inicial de ≥7% y ≤10% fueron incluidos en el estudio, entre ellos, 709 pacientes con insuficiencia renal (TFGe <90 ml/min), cuya insuficiencia fue categorizada en la mayoría de los casos (n=575) como insuficiencia renal leve (TFGe 60 a <90 ml/min). Los pacientes ingresaron a un período de preinclusión con placebo de 2 semanas bajo tratamiento con insulín basal (p. ej., insulín glargine, insulín detemir o NPH insulín) con o sin tratamiento de base con metformin y/o pioglitazone. Después del período de preinclusión, los pacientes con un control de la glucemia deficiente fueron asignados aleatoriamente para añadir la administración de 5 mg de

TRADJENTA o un placebo, administrados una vez al día. Se mantuvo a los pacientes con una dosis estable de insulina antes de la inscripción en el estudio, durante el período de preinclusión y durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos de glucemia durante el período de tratamiento con doble enmascaramiento recibieron tratamiento de rescate al incrementar la dosis de la insulina de base.

TRADJENTA utilizado en combinación con insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona) produjo mejoras estadísticamente significativas en la A1C y la glucemia en ayunas en comparación con el placebo (tabla 11) después de 24 semanas de tratamiento. La dosis total promedio de insulina por día al inicio fue 42 unidades para los pacientes tratados con TRADJENTA y 40 unidades para los pacientes a los que se les administró el placebo. El tratamiento antidiabético de base inicial incluyó la administración de: insulina sola (16.1%), insulina combinada con metformina solamente (75.5%), insulina combinada con metformina y pioglitazona (7.4%) e insulina combinada con pioglitazona solamente (1%). El cambio promedio desde el inicio del estudio hasta la semana 24 en la dosis diaria de insulina fue +1.3 UI en el grupo del placebo y +0.6 UI en el grupo de TRADJENTA. El cambio promedio del peso corporal desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue similar en los dos grupos de tratamiento. La tasa de hipoglucemia, definida como todo episodio sintomático o asintomático con una glucemia automedida también fue similar en ambos grupos (21.4% TRADJENTA; 22.9% placebo) en las primeras 24 semanas del estudio.

**Tabla 11 Parámetros glucémicos para TRADJENTA en combinación con insulina en un estudio controlado con un placebo\***

	TRADJENTA 5 mg + Insulina	Placebo + Insulina
<b>A1C (%)</b>		
Número de pacientes	n = 618	n = 617
Valores iniciales (media)	8.3	8.3
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-0.6	0.1
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	-0.7 (-0.7, -0.6)	--
Pacientes [n (%)] que alcanzaron A1C <7%**	116 (19.5)	48 (8.1)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>		
Número de pacientes	n = 613	n = 608
Valores iniciales (media)	147	151
Cambio respecto de los valores iniciales (media corregida***)	-8	3
Diferencia respecto del placebo (media corregida) (IC 95%)	-11 (-16, -6)	--

\*Población de análisis completo utilizando el método de la última observación considerada (LOCF) en el estudio

\*\*TRADJENTA + insulina, n=595; placebo + insulina, n=593

\*\*\*HbA1c: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento, determinación de categoría de estado de insuficiencia renal y uso concomitante de antidiabéticos orales como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial como covariables continuas. Glucemia en ayunas: el modelo ANCOVA incluyó tratamiento, determinación de categoría de estado de insuficiencia renal y uso concomitante de antidiabéticos orales como efectos de clase, además del valor de la HbA1c inicial y valor de glucemia en ayunas inicial como covariables continuas.

La diferencia entre el tratamiento con linagliptina y con el placebo por lo que se refiere a la media corregida de cambio en la HbA1c del inicio después de 24 semanas fue similar para los pacientes sin insuficiencia renal (TFGe  $\geq 90$  ml/min, n=539), con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a <90 ml/min, n= 565) o con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a <60 ml/min, n=124).

#### 14.3 Insuficiencia renal

Un total de 133 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo de 52 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de TRADJENTA en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica grave. Los participantes con un valor estimado (según la ecuación de cuatro variables del estudio de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal [MDRD]) de TFG de <30 ml/min fueron elegibles para participar en el estudio. La aleatorización fue estratificada por valor inicial de la HbA1c ( $\leq 8\%$  y  $>8\%$ ) y tratamiento antidiabético de base (insulina o cualquier combinación con insulina, SU o glinidas como monoterapia y pioglitazona o cualquier otro antidiabético, excepto cualquier otro inhibidor de DPP-4). Por las primeras 12 semanas del estudio, se mantuvo estable el tratamiento antidiabético de base, el cual incluyó insulina, sulfonilureas, glinidas y pioglitazona. Durante el resto del ensayo, se permitieron ajustes de dosis en el tratamiento antidiabético de base. Al inicio del ensayo, el 62.5% de los pacientes recibía solo insulina como tratamiento antidiabético de base y el 12.5% recibía solo una sulfonilurea.

Después de 12 semanas de tratamiento, TRADJENTA 5 mg proporcionó una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de A1C en comparación con el placebo, con una media corregida de cambio de -0.6% comparado con el placebo (intervalo de confianza del 95%: -0.9, -0.3) según el análisis que utiliza la última observación considerada (LOCF). Con ajustes al tratamiento antidiabético de base después de las primeras 12 semanas, se mantuvo la eficacia durante 52 semanas, con una media corregida de cambio en A1C de -0.7% desde el inicio del estudio en comparación con el placebo (intervalo de confianza del 95%: -1.0, -0.4) según el análisis que utiliza la LOCF.

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

TRADJENTA tablets está disponible como comprimidos de color rojo claro, redondos, biconvexos, biselados y recubiertos que contienen 5 mg de linagliptina. TRADJENTA tablets tiene grabado en bajorrelieve de un lado "D5" y del otro lado el logo de Boehringer Ingelheim.

Están disponibles en las siguientes presentaciones:

Frascos de 30 (NDC 0597-0140-30)

Frascos de 90 (NDC 0597-0140-90)

Cajas que contienen 10 blísteres de 10 comprimidos cada uno (10 x 10) (NDC 0597-0140-61), paquete del establecimiento.

Si es necesario volver a envasarlo, debe ser despachado en un envase hermético según la definición de la USP.

#### Almacenamiento

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

Almacenar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

#### Guía del medicamento

Indique a los pacientes que lean la Guía del medicamento antes de comenzar el tratamiento con TRADJENTA y que la vuelvan a leer cada vez que vuelvan a surtir la receta. Pida a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico si presentan cualquier síntoma inusual o si algún síntoma conocido persiste o empeora.

Informe a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios de TRADJENTA y de otras formas de tratamiento alternativas. Informe 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 las complicaciones de la diabetes. Aconseje al paciente que busque ayuda médica con prontitud durante períodos de estrés tales como fiebre, traumatismo, infección o una intervención quirúrgica, ya que podrían cambiar sus necesidades respecto al medicamento.

#### Pancreatitis

Informe a los pacientes que se han comunicado casos de pancreatitis aguda durante el uso posterior a la comercialización de TRADJENTA. Informe a los pacientes que el síntoma que caracteriza a la pancreatitis aguda es el dolor abdominal intenso y persistente, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar

acompañado de vómitos. Indique a los pacientes que suspendan la administración de TRADJENTA de inmediato y que se comuniquen con su médico ante la presencia de dolor abdominal intenso y persistente [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

#### Insuficiencia cardíaca

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con TRADJENTA, 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 [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

#### Hipoglucemia

Informe a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia se incrementa al añadir TRADJENTA a la administración de una sulfonilurea o de insulina y que es posible que sea necesario reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han comunicado reacciones alérgicas graves como anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea durante el uso posterior a la comercialización de TRADJENTA. Si aparecen síntomas de reacciones alérgicas (como erupción cutánea, descamación de la piel, urticaria, edema de la piel o edema de la cara, labios, lengua y garganta que causan dificultad respiratoria o de deglución), los pacientes deben suspender la administración de TRADJENTA y procurar atención médica de inmediato.

#### Artralgia grave e incapacitante

Informe a los pacientes que con esta clase de fármacos puede ocurrir dolor articular intenso e incapacitante. El tiempo transcurrido hasta el comienzo de los síntomas puede variar desde un día hasta años. Indique a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si tienen dolor articular intenso [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

#### Penfigoide ampolloso

Informe a los pacientes que con esta clase de fármacos puede ocurrir penfigoide ampolloso. Indique a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si se les forman ampollas o tienen erosiones [véase Advertencias y precauciones (5.6)].

#### Dosis omitidas

Indique a los pacientes que tomen TRADJENTA solo como se les ha recetado. Si olvidan tomar una dosis, indique a los pacientes que no tomen el doble en su próxima dosis.

#### Control de glucemia y A1C

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

Distribuido por:

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

Comercializado por:

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

y

Eli Lilly and Company  
Indianapolis, IN 46285 EE. UU.

Con licencia de:

Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH  
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT6174IH142017

**GUÍA DEL MEDICAMENTO  
TRADJENTA® (TRAD gen ta)  
(linagliptin)  
tablets**

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

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

**Las personas que reciben TRADJENTA pueden presentar efectos secundarios graves**, entre ellos:

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

**Antes de comenzar el tratamiento con TRADJENTA**, 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 sangre

Suspenda la administración de TRADJENTA y llame al médico de inmediato si siente dolor intenso en el área del estómago (abdomen) que no desaparece. Es posible que sienta que el dolor se extiende desde el abdomen hasta la espalda. El dolor puede o no estar acompañado de vómitos. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

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

**Antes de comenzar el tratamiento con TRADJENTA**, 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 TRADJENTA?**

- TRADJENTA es un medicamento de venta con receta que se usa junto con dieta y ejercicio para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en los adultos con diabetes tipo 2.
- TRADJENTA no es para personas con diabetes tipo 1.
- TRADJENTA no es para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cuerpos cetónicos en la sangre o la orina).
- Si ha tenido pancreatitis anteriormente, se desconoce si tiene más probabilidades de padecer pancreatitis al recibir tratamiento con TRADJENTA.

Se desconoce si TRADJENTA es seguro y efectivo en menores de 18 años de edad.

**¿Quién no debe usar TRADJENTA?**

**No tome TRADJENTA si usted:**

- es alérgico a la linagliptin o a cualquiera de los ingredientes de TRADJENTA. Consulte la última parte de esta Guía del medicamento para ver una lista completa de los ingredientes de TRADJENTA.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a TRADJENTA pueden incluir:

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

Si tiene alguno de estos síntomas, suspenda la administración de TRADJENTA y llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

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

**Antes de tomar TRADJENTA, informe a su médico si:**

- tiene o ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis)
- tiene cualquier otra afección
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si TRADJENTA causará daños al feto. Si está embarazada, converse con el médico sobre la mejor manera de controlar la glucemia durante el embarazo.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si TRADJENTA pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando TRADJENTA.

**Informe al médico de todos los medicamentos que usa**, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

TRADJENTA puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan, y otros medicamentos pueden afectar la acción de TRADJENTA.

**En particular, dígame al médico si usa:**

- otros medicamentos que pueden disminuir su azúcar sanguínea
- 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 los medicamentos que usa. Tenga una lista de ellos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

**¿Cómo debo tomar TRADJENTA?**

- Tome 1 comprimido una vez al día con o sin alimentos.
- Su médico le dirá cuándo tomar TRADJENTA.

- Hable con su médico si no entiende cómo debe tomar TRADJENTA.
- Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Si no lo recuerda hasta la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y regrese a su horario habitual. No tome dos dosis de TRADJENTA al mismo tiempo.
- Es posible que su médico le indique que tome TRADJENTA junto con otros medicamentos para la diabetes. La presencia de niveles bajos de azúcar sanguínea puede ser más frecuente cuando se toma TRADJENTA junto con ciertos medicamentos para la diabetes. Consulte “¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de TRADJENTA?”
- Si toma demasiado TRADJENTA, 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.
- Cuando el organismo 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. Informe de inmediato a su médico si tiene alguna de estas situaciones y siga sus instrucciones.
- Verifique sus niveles de azúcar en la sangre como se lo indique su médico.
- Mientras está tomando TRADJENTA, continúe con la dieta y el programa de ejercicios que le han indicado.
- Su médico le dará seguimiento a su diabetes indicándole análisis de sangre con regularidad, entre ellos los niveles de azúcar sanguínea y la hemoglobina A1C.

#### ¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de TRADJENTA?

**TRADJENTA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:**

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRADJENTA?”
- **Bajos niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Si usted toma TRADJENTA con otro medicamento que puede causar una disminución en el nivel de azúcar en la sangre, tal como una sulfonilurea o insulina, tiene un mayor riesgo de padecer hipoglucemia. Es posible que tenga que disminuir la dosis de la sulfonilurea o la insulina mientras recibe TRADJENTA. Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden incluir:
  - dolor de cabeza
  - somnolencia
  - debilidad
  - mareos
  - confusión
  - irritabilidad
  - hambre
  - latidos cardíacos rápidos
  - sudores
  - sensación de nerviosismo
- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).** Pueden producirse reacciones alérgicas graves después de la primera dosis o hasta 3 meses después de comenzar el tratamiento con TRADJENTA. Los síntomas pueden incluir:
  - hinchazón de la cara, los labios, la garganta y otras zonas de la piel
  - dificultad para tragar o respirar
  - protuberancias de color rojizo en la piel (urticaria)
  - erupción cutánea, picazón, exfoliación o descamación

Si tiene estos síntomas, suspenda la administración de TRADJENTA y llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

- **Dolor articular.** Algunas personas que reciben medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4 como TRADJENTA pueden presentar dolor articular que puede ser intenso. Llame al médico si tiene dolor articular intenso.
- **Reacción en la piel:** Algunas personas que reciben medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4, como TRADJENTA, pueden presentar una reacción en la piel llamada penfigoide ampolloso, que puede requerir tratamiento en el hospital. Informe inmediatamente a su médico si le aparecen ampollas o lesiones en la capa externa de la piel (erosiones). Es posible que su médico le diga que deje de tomar TRADJENTA.

**Los efectos secundarios más frecuentes de TRADJENTA incluyen** congestión o goteo nasal y dolor de garganta, tos y diarrea. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TRADJENTA. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico. Si tiene algún efecto secundario que le molesta o no desaparece, hable con su médico.

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

#### ¿Cómo debo guardar TRADJENTA?

- Guarde TRADJENTA entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).

**Mantenga TRADJENTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

#### Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRADJENTA.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines diferentes de los que se indican en las Guías de los medicamentos. No tome TRADJENTA para tratar una afección que no sea para la cual fue recetado. No dé TRADJENTA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede ocasionarles un daño.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre TRADJENTA. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedir a su farmacéutico o médico información sobre TRADJENTA que está destinada a los profesionales de la salud.

Para más información, visite [www.TRADJENTA.com](http://www.TRADJENTA.com) (o escanee el código que aparece a continuación para ir a [www.TRADJENTA.com](http://www.TRADJENTA.com)) o llame a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o (TTY) 1-800-459-9906.



#### ¿Cuáles son los ingredientes de TRADJENTA?

Principio activo: linagliptin

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, copovidona y estearato de magnesio. La cubierta contiene los siguientes excipientes: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol y óxido férrico rojo.

#### ¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una afección en la cual el organismo no produce suficiente insulina y/o la insulina que produce no actúa tan bien

como debiera. El organismo también puede producir demasiada azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede producir 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 azúcar baja en la sangre (hipoglucemia), el azúcar alta 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.

\*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.

Copyright © 2017 Boehringer Ingelheim International GmbH

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT6174IH142017

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: marzo de 2017