

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TRAYENTA® DUO 2,5 mg/500 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 60 tabletas recubiertas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1-BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim, Alemania. Producto terminado 2-BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A DE C.V, Ciudad de México, México. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-038-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de marzo de 2014
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Linagliptina	2,5 mg
Clorhidrato de metformina	500,0 mg
Propilenglicol	0,600 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

TRAYENTA DUO está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

### Contraindicaciones:

TRAYENTA® DUO está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave (TFGe por debajo de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética.
- Hipersensibilidad a la linagliptina, a la metformina o a cualquier excipiente de TRAYENTA® DUO; se han producido reacciones como anafilaxia, angioedema, condiciones cutáneas exfoliativas, urticaria o hiperreactividad bronquial con linagliptina

### Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

## Acidosis láctica

### Metformina

Durante la etapa posterior a la comercialización se han informado casos de acidosis láctica relacionada con la metformina, incluso casos mortales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y estuvieron acompañados de síntomas no específicos tales como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia, sin embargo, en los casos graves de acidosis se ha presentado hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La acidosis láctica relacionada con la metformina se caracterizó por la elevación de las concentraciones de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), acidosis con desequilibrio aniónico (sin indicios de cetonuria o cetonemia), un incremento del cociente lactato/piruvato y concentraciones plasmáticas de metformina por lo general  $>5$  mcg/mL. La metformina disminuye la absorción de lactato en el hígado a la vez que aumenta los niveles de lactato en la sangre, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, particularmente en los pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica relacionada con la metformina, se deben iniciar prontamente las medidas generales de apoyo en el ámbito hospitalario e interrumpir de inmediato el tratamiento con TRAYENTA® DUO. En los pacientes tratados con TRAYENTA® DUO que tengan un diagnóstico de acidosis láctica o una fuerte sospecha de la presencia de esta afección, se recomienda hacer hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la cantidad acumulada de metformina (la metformina puede dializarse, con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis con frecuencia ha revertido los síntomas y ha ayudado a la recuperación de los pacientes.

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

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

**Insuficiencia renal:** Los casos de acidosis láctica relacionada con metformina posteriores a la comercialización se presentaron principalmente en pacientes con insuficiencia renal importante. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica relacionada con la metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque la metformina se excreta principalmente por la vía renal. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente comprenden:

- Antes de iniciar la administración de TRAYENTA® DUO, obtener la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- TRAYENTA® DUO está contraindicado en pacientes con una TFGe de menos de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- No se recomienda iniciar la administración de TRAYENTA® DUO en pacientes con una TFGe entre 30 y 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- Obtener la TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes tratados con TRAYENTA® DUO. En los pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (p. ej., los pacientes de edad avanzada), la función renal deberá evaluarse con más frecuencia.
- En los pacientes tratados con TRAYENTA® DUO cuya TFGe después disminuye por debajo de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, evaluar el beneficio y el riesgo que implica continuar con el tratamiento.

**Interacciones medicamentosas:** El uso concomitante de TRAYENTA® DUO con determinados fármacos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica relacionada con metformina; los fármacos que alteran la función renal provocan un cambio hemodinámico importante, interfieren con el equilibrio ácido-básico o aumentan la acumulación de

metformina [ver Interacciones medicamentosas (7)]. Por lo tanto, se debe considerar el monitoreo de los pacientes con mayor frecuencia.

Edad de 65 años o más: El riesgo de acidosis láctica relacionada con metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos.

Estudios radiológicos con contraste: La administración de agentes de contraste yodados por vía intravascular a pacientes tratados con metformina ha resultado en la disminución aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Suspender la administración de TRAYENTA® DUO en el momento o antes de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste yodado en los pacientes con una TFGe entre 30 y 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; en los pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en los pacientes que recibirán contraste yodado por vía intraarterial. Se debe volver a evaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes y reanudar la administración de TRAYENTA® DUO si la función renal es estable.

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

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

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

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática han presentado casos de acidosis láctica relacionada con metformina. Esto puede deberse a la alteración de la depuración del lactato que deriva en niveles más altos de lactato en la sangre. Por lo tanto, se debe evitar el uso de TRAYENTA® DUO en pacientes con pruebas clínicas o analíticas de hepatopatía.

#### Pancreatitis

Se ha informado pancreatitis aguda, incluida pancreatitis mortal, en pacientes tratados con linagliptina. En el ensayo CARMELINA, se notificó pancreatitis aguda en 9 (0.3%) pacientes tratados con linagliptina y en 5 (0.1%) pacientes tratados con placebo. Dos pacientes tratados con linagliptina en el estudio CARMELINA tuvieron pancreatitis aguda con un desenlace mortal. Ha habido informes posteriores a la comercialización de pancreatitis aguda, incluida pancreatitis mortal, en pacientes tratados con linagliptina.

Se deben tener en cuenta los posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, suspender inmediatamente la administración de TRAYENTA® DUO e iniciar el tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan TRAYENTA® DUO.

Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que los secretagogos de insulina y la insulina causan hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando TRAYENTA® DUO se usa en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina. Por consiguiente, es posible que sea necesario administrar una dosificación más baja del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se administran en combinación con TRAYENTA® DUO.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Posterior a la comercialización se han informado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con linagliptina. Entre estas reacciones se encuentran anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea. La aparición de estas reacciones ocurrió predominantemente dentro de los tres primeros meses después de iniciar el tratamiento con linagliptina, y algunos informes se presentaron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave, suspender la administración de TRAYENTA® DUO, evaluar otras posibles causas del acontecimiento y establecer un tratamiento alternativo para la diabetes mellitus.

También se han informado casos de 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 TRAYENTA® DUO.

#### Deficiencia de vitamina B12

En estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformina, en alrededor del 7% de los pacientes que recibieron tratamiento con metformina se observó una disminución de los niveles séricos de vitamina B12 que antes eran normales, a niveles inferiores a los normales. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia con la absorción de B12 del complejo B12-factor intrínseco, puede estar asociada con anemia, pero parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o con la suplementación con vitamina B12. Ciertas personas (aquellas con una ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles de vitamina B12 por debajo de lo normal. Se recomienda la medición de los parámetros hematológicos anualmente y la medición de rutina de vitamina B12 en suero a intervalos de 2 a 3 años para tratar cualquier anomalía.

#### Artralgia grave y discapacitante

Posterior a la comercialización se han informado casos de artralgia severa e incapacitante en pacientes que toman linagliptina. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia con el medicamento varía de un día hasta años. Los pacientes experimentaron el alivio de los síntomas tras la interrupción de la medicación. Un subconjunto de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el mismo medicamento o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Se deben considerar a los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa del dolor articular intenso y se debe interrumpir el medicamento, en caso necesario.

#### Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso se informó en 7 (0.2%) pacientes tratados con linagliptina en comparación con ninguno en los pacientes tratados con placebo en el estudio CARMELINA, y 3 de estos pacientes fueron hospitalizados debido a penfigoide ampolloso. Posterior a la comercialización, los casos de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización se han reportado con el uso del inhibidor de la DPP-4. En los casos informados, los pacientes generalmente se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la suspensión del inhibidor de la DPP-4. Se debe decir a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben TRAYENTA® DUO. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender la administración de TRAYENTA® DUO y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento adecuado.

### Insuficiencia cardíaca

En ensayos de resultados cardiovasculares para otros dos miembros de la clase de inhibidores de la DPP-4 se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 y la insuficiencia cardíaca. Estos ensayos evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de TRAYENTA® DUO antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, como los que tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y durante el tratamiento se debe observar a estos pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y decirles que inmediatamente reporten dichos síntomas. Si se presenta insuficiencia cardíaca, evaluar y tratar de acuerdo con los estándares actuales de atención y considerar la interrupción de TRAYENTA® DUO.

### Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otra parte de la monografía:

- Acidosis láctica
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina [
- Reacciones de hipersensibilidad
- Deficiencia de vitamina B12
- Artralgia grave y discapacitante
- Penfigoide ampolloso
- Insuficiencia cardíaca

### Experiencia en estudios clínicos

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

### Linagliptina/Metformina

La seguridad de la linagliptina (diaria dosificación de 5 mg) administrada concomitantemente con metformina (dosificación diaria promedio de aproximadamente 1800 mg) se ha evaluado en 2816 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante  $\geq 12$  semanas en estudios clínicos.

Se realizaron tres ensayos de linagliptina + metformina controlados con un placebo: 2 estudios tuvieron una duración de 24 semanas, y 1 ensayo tuvo una duración de 12 semanas. En los 3 estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron linagliptina + metformina ( $n = 875$ ) y que fueron más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo + metformina ( $n = 539$ ) incluyeron nasofaringitis (5.7% vs 4.3%).

En un ensayo de 24 semanas de diseño factorial, los eventos adversos reportados en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con linagliptina + metformina y que fueron más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con linagliptina + metformina, y más frecuentes que con el placebo en un ensayo de 24 semanas de diseño factorial

Reacciones adversas	Placebo (%) n = 72	Monoterapia con linagliptina (%)	Monoterapia con metformina (%) n = 291	Combinación de linagliptina con
---------------------	-----------------------	----------------------------------	---	---------------------------------

		n = 142		metformina (%) n = 286
Nasofaringitis	1.4	5.6	2.7	6.3
Diarrea	2.8	3.5	3.8	6.3

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos del tratamiento con linagliptina + metformina fueron hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, o hiperreactividad bronquial), tos, disminución del apetito, náuseas, vómitos, prurito, y pancreatitis.

#### Linagliptina

Las reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con linagliptina 5 mg y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo fueron: nasofaringitis (7.0 % vs 6.1 %), diarrea (3.3 % vs 3.0 %) y tos (2.1 % vs 1.4 %).

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

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos del tratamiento con linagliptina como monoterapia fueron: hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exfoliación cutánea localizada o hiperreactividad bronquial) y mialgia. En el programa de estudios clínicos se reportó pancreatitis en 15.2 casos por 10,000 pacientes por año de exposición durante el tratamiento con linagliptina, en comparación con 3.7 casos por 10,000 pacientes por año de exposición durante el tratamiento con el comparador (placebo y comparador activo sulfonilurea). Después de la última dosis administrada de linagliptina se registraron tres casos adicionales de pancreatitis.

#### Metformina

Las reacciones adversas más comunes ( $>5\%$ ) debidas al inicio del tratamiento con metformina son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia y cefalea.

#### Otras reacciones adversas

##### Hipoglucemia

##### Linagliptina/metformina

En un ensayo de 24 semanas de diseño factorial, la hipoglucemia se informó en 4 (1.4%) de 286 sujetos tratados con linagliptina + metformina, 6 (2.1%) de 291 sujetos tratados con metformina, y 1 (1.4%) de 72 sujetos tratados con el placebo. La incidencia de hipoglucemia con glucosa plasmática  $<54$  mg/dL fue del 8.1% en el grupo de linagliptina (N = 792), en comparación con el 5.3% en el grupo del placebo (N = 263) cuando se administró en combinación con metformina y sulfonilurea en un ensayo de 24 semanas.

#### Linagliptina

La incidencia de hipoglucemia grave (que requiere asistencia) fue del 1.7% en el grupo de la linagliptina (N = 631) en comparación con el 1.1% en el grupo del placebo (N = 630) cuando se administró en combinación con insulina basal en un ensayo de 52 semanas.

Anomalías en pruebas de laboratorio en ensayos clínicos de linagliptina o metformina.

#### Linagliptina

Aumento del ácido úrico: Los cambios en los valores de laboratorio que se produjeron con mayor frecuencia en el grupo de linagliptina y  $\geq 1\%$  más que en el grupo del placebo fueron

aumentos del ácido úrico (1.3% en el grupo del placebo, 2.7% en el grupo de la linagliptina).  
Aumento de la lipasa: En un estudio clínico de linagliptina controlado con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con micro o macroalbuminuria, se observó un aumento promedio del 30% en las concentraciones de lipasa desde el inicio hasta las 24 semanas en el grupo de linagliptina, mientras que en el grupo del placebo hubo una disminución promedio del 2%. Se observaron niveles de lipasa superiores a 3 veces el límite superior del intervalo normal en 8.2% de los pacientes del grupo de linagliptina, en comparación con 1.7% de los pacientes en el grupo del placebo.

Aumento de la amilasa: En un ensayo de seguridad cardiovascular que comparó linagliptina frente a glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observaron niveles de amilasa superiores a 3 veces el límite superior del rango normal en 1.0% de los pacientes tratados con linagliptina, en comparación con 0.5% de los pacientes tratados con glimepirida.

Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones de la lipasa y la amilasa con linagliptina en ausencia de posibles signos y síntomas de pancreatitis.

#### Metformina

Disminución de vitamina B12: En estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformina, se observó una disminución de los niveles séricos de vitamina B12 que antes eran normales a niveles inferiores a los normales en alrededor el 7% de los pacientes que recibieron tratamiento con metformina.

#### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

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

#### Linagliptina

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, incluida pancreatitis mortal, úlceras bucales, estomatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas

Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo: rabdomiólisis, artralgia grave y discapacitante

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: penfigoide ampolloso, salpullido

#### Metformina

Trastornos hepatobiliares: daño hepático colestásico, hepatocelular y hepatocelular mixto.

### Posología y modo de administración:

#### Dosificación recomendada y administración

La dosificación de TRAYENTA® DUO debe individualizarse con base en la eficacia y tolerabilidad, sin exceder la dosificación máxima recomendada de 2.5 mg de linagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina administrada oralmente dos veces al día. TRAYENTA® DUO debe administrarse dos veces al día con las comidas. El aumento de la dosificación debe ser gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con el uso de metformina.

#### Dosificación inicial recomendada:

En los pacientes actualmente no tratados con clorhidrato de metformina, iniciar el tratamiento con 2.5 mg de linagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día.

En los pacientes ya tratados con clorhidrato de metformina, comenzar con 2.5 mg de linagliptina y la dosificación actual de clorhidrato de metformina tomada en cada una de las dos comidas diarias (por ejemplo, un paciente tratado con clorhidrato de metformina 1000

mg dos veces al día iniciaría con 2.5 mg de linagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día con las comidas).

Los pacientes ya tratados con los componentes individuales linagliptina y clorhidrato de metformina pueden cambiar a TRAYENTA® DUO que contenga las mismas dosificaciones de cada componente.

Dosis recomendada en personas con insuficiencia renal

Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con TRAYENTA® DUO y periódicamente de allí en adelante.

TRAYENTA® DUO está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por debajo de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

No se recomienda iniciar la administración de TRAYENTA® DUO en pacientes con una TFGe entre 30 y 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

En los pacientes que toman TRAYENTA® DUO cuya TFGe disminuye después por debajo de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, evaluar la relación riesgo/beneficio que implica continuar con el tratamiento.

Interrumpir la administración de TRAYENTA® DUO si, más adelante, la TFGe del paciente disminuye por debajo de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>].

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

Suspender la administración de TRAYENTA® DUO en el momento o antes de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste yodado en pacientes con una TGFe entre 30 y 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes que recibirán contraste yodado por vía intraarterial. Volver a evaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reanudar la administración de TRAYENTA® DUO si la función renal es estable.

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La tabla 2 describe las interacciones con TRAYENTA® DUO clínicamente relevantes  
Interacciones con TRAYENTA® DUO clínicamente relevantes

<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica</b>	
Impacto clínico	El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) con frecuencia reducen la concentración sérica de bicarbonato e inducen desequilibrios no aniónicos y acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con TRAYENTA® DUO puede incrementar el riesgo de acidosis láctica.
Intervención	Se debe considerar un monitoreo más frecuente de estos pacientes.
<b>Fármacos que reducen la depuración de la metformina</b>	
Impacto clínico	El uso concomitante de fármacos que interfieren en los sistemas de transporte tubular renal comunes que intervienen en la eliminación renal de la metformina (p. ej., inhibidores del transportador catiónico orgánico 2 [OCT2] /familia de multirresistencia y extrusión de compuestos tóxicos [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y el riesgo de sufrir acidosis láctica.
Intervención	Deben tomarse en consideración los beneficios y riesgos del uso concomitante.



<b>Alcohol</b>	
Impacto clínico	Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato.
Intervención	Se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso mientras reciben tratamiento con TRAYENTA® DUO.
<b>Insulina o secretagogos de insulina</b>	
Impacto clínico	El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando TRAYENTA® DUO se usa en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina.
Intervención	La coadministración de TRAYENTA® DUO con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina puede requerir dosificaciones más bajas del secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.
<b>Medicamentos que afectan el control glucémico</b>	
Impacto clínico	Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar una pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos que bloquean los canales de calcio e isoniazida.
Intervención	Cuando estos fármacos se administran a un paciente que recibe TRAYENTA® DUO, el paciente debe ser observado cuidadosamente para mantener el control glucémico adecuado. Cuando estos fármacos son retirados de un paciente que recibe TRAYENTA® DUO, el paciente debe ser observado atentamente para identificar la aparición de hipoglucemia.
<b>Inductores de la glicoproteína P o de enzimas CYP 3A4</b>	
Impacto clínico	La rifampicina disminuyó la exposición a la linagliptina, lo que indica que la eficacia de la linagliptina puede verse reducida cuando se administra en combinación con un inductor potente de la P-gp o de las enzimas CYP3A4.
Intervención	Se recomienda enfáticamente el uso de tratamientos alternativos cuando la linagliptina se deba administrar con un inductor potente de la P-gp o de las enzimas CYP3A4.

## Uso en Embarazo y lactancia:

### Embarazo

#### Resumen de los riesgos

Los escasos datos sobre el uso de TRAYENTA® DUO y linagliptina en mujeres embarazadas no son suficientes para informar que existe el riesgo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo relacionados con TRAYENTA® DUO o con linagliptina.

En los estudios publicados sobre el uso de metformina durante el embarazo no se ha informado una clara asociación entre la metformina y el riesgo de defectos congénitos importantes o de aborto espontáneo [ver Datos]. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con un control deficiente de la diabetes durante la gestación.

En estudios sobre la reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró la combinación de linagliptina y metformina a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis similares a la dosis clínica máxima recomendada, con base en la exposición.

El riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes es del 6% al 10% en mujeres

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

#### Consideraciones clínicas

##### Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

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

#### Datos

##### Datos en humanos

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

##### Datos en animales

La linagliptina y la metformina, los componentes de TRAYENTA® DUO, se coadministraron a ratas Wistar Han preñadas durante el periodo de organogénesis. No se observaron resultados adversos en el desarrollo con dosis similares a la dosis clínica máxima recomendada, con base en la exposición. A dosis más altas asociadas con toxicidad materna, el componente metformina de la combinación se asoció a una mayor incidencia de malformaciones fetales en costillas y omóplatos con una dosis  $\geq 9$  veces la dosis clínica de 2000 mg, con base en la exposición.

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

La linagliptina atraviesa la placenta hacia el feto después de la administración oral en ratas y conejas preñadas.

##### Metformina HCl

La metformina HCl no causó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas Sprague Dawley y conejas preñadas en dosis de hasta 600 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis clínica de 2000 mg, con base en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) para las ratas y para las conejas, respectivamente.

##### Lactancia

Existe información limitada sobre la presencia de TRAYENTA® DUO o sus componentes (linagliptina o metformina) en la leche humana, los efectos en un lactante alimentado con leche materna o los efectos sobre la producción de leche. Sin embargo, la linagliptina está presente en la leche de ratas. Un número limitado de estudios publicados indican que la

metformina está presente en la leche humana [ver Datos]. Por lo tanto, se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TRAYENTA® DUO y los posibles efectos adversos de TRAYENTA® DUO o de la enfermedad materna subyacente en el lactante alimentado con leche materna.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede

#### **Sobredosis:**

En caso de una sobredosis de TRAYENTA® DUO, comunicarse con las autoridades locales. Ha habido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, que incluyen la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se ha informado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina. La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado en pacientes en los que se sospeche una sobredosis de metformina.

Es improbable la eliminación de linagliptina por hemodiálisis o diálisis peritoneal causal con la metformina. Se ha informado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10BD11

Grupo farmacoterapéutico: A: Tracto alimentario y metabolismo, A10: Drogas usadas en Diabetes, A10B: Drogas hipoglucemiantes excl. Insulinas, A10BD: Combinaciones de drogas hipoglucemiantes orales.

##### **Linagliptina**

La linagliptina se une a la DPP-4 en una forma reversible, y de esta manera aumenta las concentraciones de hormonas incretinas. La linagliptina 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 linagliptina 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 a 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, a 36 sujetos sanos se les administró una sola dosis oral de linagliptina 5 mg, linagliptina 100 mg (20 veces la dosis recomendada), moxifloxacino 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 linagliptina fueron aproximadamente 38 veces más altas que las concentraciones máximas luego de la dosis de 5 mg.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

## TRAYENTA® DUO

La administración de la combinación de dosis fijas de linagliptina 2.5 mg / metformina HCl 1000 mg con alimentos no altera la exposición global de la linagliptina. No hubo ningún cambio en el ABC de la metformina; sin embargo, la concentración sérica máxima promedio de metformina disminuyó en un 18% cuando se administró con alimentos. Se observó un retraso de 2 horas en el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas para la metformina cuando se administró con alimentos. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos.

### Absorción

#### Linagliptina

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente 30%. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen en por lo menos una manera bifásica con una vida media terminal larga (mayor de 100 horas), que se relaciona con la unión saturable de la linagliptina a la DPP-4. Sin embargo, la prolongada fase de eliminación no contribuye a la acumulación del fármaco. La vida media efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada mediante la administración oral de dosis múltiples de linagliptina 5 mg, es de aproximadamente 12 horas. Luego de la dosificación una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan alrededor de tercera dosis de linagliptina 5 mg, y la  $C_{\max}$  y el ABC aumentaron en un factor de 1.3 en el estado estacionario, en comparación con la primera dosis. El ABC de la concentración plasmática de linagliptina aumentó de una manera menor que proporcional a la dosis, en el intervalo de dosis de 1 a 10 mg. La farmacocinética de la linagliptina es similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### Metformina HCl

La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de metformina HCl administrada en ayunas es de aproximadamente 50-60%. Los estudios con dosis orales únicas de tabletas de clorhidrato de metformina de 500 a 1500 mg y de 850 a 2550 mg indican que el efecto no es proporcional a las dosis al aumentar estas, lo que se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración de la eliminación.

### Distribución

#### Linagliptina

El promedio del volumen aparente de distribución en el estado estacionario luego de una dosis intravenosa única de linagliptina 5 mg en sujetos sanos es de aproximadamente 1110 L, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión de la linagliptina a las proteínas plasmáticas depende de la concentración; disminuye de aproximadamente 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 conforme aumenta la concentración de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70% al 80% de la linagliptina 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 los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Metformina HCl

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina tras la administración de dosis orales únicas de tabletas de liberación inmediata de tabletas con 850 mg de metformina HCl

fue en promedio de  $654 \pm 358$  litros. La metformina se une escasamente a las proteínas plasmáticas. Parte de la metformina penetra en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo.

### Eliminación

**Linagliptina:** La linagliptina tiene una vida media terminal de aproximadamente 200 horas en el estado estacionario, aunque la vida media de acumulación es de aproximadamente 11 horas. La depuración renal en el estado estacionario fue de aproximadamente 70 mL/min.

**Metformina HCl:** La metformina tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

### Metabolismo

**Linagliptina:** Luego de la administración oral, la mayor parte (alrededor del 90%) de la linagliptina se elimina sin cambio, lo que indica que el metabolismo representa una vía menor de eliminación. Una pequeña fracción de la linagliptina absorbida es metabolizada y produce un metabolito farmacológicamente inactivo, que muestra una exposición en el estado estacionario de 13.3% en relación con la linagliptina.

**Metformina HCl:** Los estudios con dosis únicas por vía intravenosa en personas normales demostraron que la metformina no es metabolizada en el hígado (no se ha identificado ningún metabolito en humanos) ni excretada en la bilis.

### Excreción

**Linagliptina:** Después de la administración por vía oral de una dosis de [14C]-linagliptina 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 4 días a partir de la administración de la dosis.

**Metformina HCl:** Tras la administración por vía oral, aproximadamente 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal en las primeras 24 horas. La depuración renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que la de la creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina.

### Poblaciones específicas

#### Insuficiencia renal

**TRAYENTA® DUO:** No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de linagliptina y metformina después de la administración de TRAYENTA® DUO en pacientes con insuficiencia renal.

**Linagliptina:** En el estado estacionario, la exposición a la linagliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve fue similar a la de los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia renal moderada en condiciones del estado estacionario, se vio un aumento del valor promedio de la exposición a la linagliptina ( $ABC_{t,ss}$  en 71% y  $C_{máx}$  en 46%) en comparación con los sujetos sanos. Este aumento no estuvo asociado con una vida media de acumulación o una vida media terminal prolongadas, o con un factor de acumulación aumentado. La excreción renal de linagliptina fue de menos del 5% de la dosis administrada, y no se vio afectada por un funcionamiento renal disminuido.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave mostraron una exposición en el estado estacionario aproximadamente 40% mayor que la de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y funcionamiento renal normal (aumento en el  $ABC_{T,ss}$  de 42% y en la  $C_{máx}$  de 35%). Para ambos grupos con diabetes mellitus tipo 2, la excreción renal fue de menos del 7% de la dosis administrada.

Estos hallazgos estuvieron respaldados aún más por los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales.

**Metformina HCl:** En los pacientes con disminución de la función renal se ve un aumento de la vida media plasmática y sanguínea de la metformina, y una disminución de la depuración renal.

#### Insuficiencia hepática

**TRAYENTA® DUO:** No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptina y de la metformina después de la administración de TRAYENTA® DUO en pacientes con insuficiencia hepática.

**Linagliptina:** En los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la exposición en el estado estacionario ( $ABC_{T,ss}$ ) de la linagliptina fue aproximadamente 25 % menor, y la  $C_{máx,ss}$  fue aproximadamente 36 % menor que en los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), el  $ABC_{ss}$  de la linagliptina fue aproximadamente 14 % menor y la  $C_{máx,ss}$  fue aproximadamente 8 % menor que en los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) tuvieron una exposición similar a la linagliptina, en términos del  $ABC_{0-24}$ , y una  $C_{máx}$  aproximadamente 23 % menor en comparación 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.

**Metformina HCl:** No se han hecho estudios sobre la farmacocinética de la metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Efectos de la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la raza.

**Linagliptina:** Con base en el análisis farmacocinético de la población, la edad, el IMC, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la linagliptina.

**Metformina HCl:** Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre las personas normales y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando se analizaron según el sexo. Similarmente, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue similar en los hombres y en las mujeres.

Los datos limitados de los estudios farmacocinéticos controlados de la metformina en personas de edad avanzada sanas sugieren que la depuración plasmática total de la metformina está disminuida, la vida media está prolongada y la  $C_{máx}$  está aumentada, en comparación con las personas jóvenes sanas. Según estos datos, el cambio en la farmacocinética de la metformina al aumentar la edad se debe principalmente al cambio en la función renal.

No se han hecho estudios de los parámetros farmacocinéticos de la metformina según la raza.

En estudios clínicos controlados de la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, su efecto antihiper glucémico fue similar en sujetos caucásicos (n=249), negros (n= 51) e hispanos (n=24).

#### Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción medicamentosa con TRAYENTA® DUO; sin embargo, este tipo de estudios se han realizado con los componentes individuales de TRAYENTA® DUO (linagliptina y metformina HCl).

#### Linagliptina

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

La linagliptina 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 linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), y a concentraciones altas inhibe el transporte de digoxina mediado por la P-gp. Con base en estos resultados y en estudios in vivo de interacciones medicamentosas, se considera muy poco probable que la linagliptina 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., rifampicina) disminuyen la exposición a la linagliptina a concentraciones por debajo de las terapéuticas y probablemente inefectivas. 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).

La tabla describe el efecto de los fármacos administrados simultáneamente sobre la exposición sistémica de la linagliptina.

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis de linagliptina*	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0	
			ABC <sup>†</sup>	C <sub>máx</sub>
Metformina	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	1.20	1.03
Gliburida	1.75 mg <sup>#</sup>	5 mg una vez al día	1.02	1.01
Pioglitazona	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
Rifampicina**	600 mg una vez al día	5 mg una vez al día	0.60	0.56

\*Dosis múltiples (estado estacionario) a menos que se indique otra cosa

\*\* Para información sobre las recomendaciones clínicas [ver Interacciones medicamentosas (7)].

# Dosis única

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

**La tabla describe el efecto de la linagliptina sobre la exposición sistémica de los fármacos administrados simultáneamente**

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis de linagliptina*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	Cmáx
Metformina	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	metformina	1.01	0.89
Gliburida	1.75 mg#	5 mg una vez al día	gliburida	0.86	0.86
Pioglitazona	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	pioglitazona	0.94	0.86
			metabolito M-III	0.98	0.96
			metabolito M-IV	1.04	1.05
Digoxina	0.25 mg una vez al día	5 mg una vez al día	digoxin	1.02	0.94
Simvastatina	40 mg una vez al día	10 mg una vez al día	simvastatina	1.34	1.10
			simvastatina ácida	1.33	1.21
Warfarina	10 mg#	5 mg una vez al día	R-warfarina	0.99	1.00
			S-warfarina	1.03	1.01
			IIN	0.93**	1.04**
			TP	1.03**	1.15**
Etinilestradiol y levonorgestrel	etinilestradiol 0.03 mg y levonorgestrel 0.150 mg una vez al día	5 mg una vez al día	etinilestradiol	1.01	1.08
			levonorgestrel	1.09	1.13

\*Dosis múltiples (estado estacionario) 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>=Emáx para los criterios de valoración farmacodinámicos

IIN = Índice internacional normalizado

TP = Tiempo de protrombina

#### Metformina HCl

La tabla describe el efecto de los fármacos administrados simultáneamente sobre la exposición sistémica en plasma de la metformina.

Fármaco coadministrado	Dosificación del fármaco coadministrado*	Dosificación de metformina *	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC †	C <sub>máx</sub>
Gliburida	5 mg	850 mg	metformina	0.91 ‡	0.93 ‡
Furosemida	40 mg	850 mg	metformina	1.09 ‡	1.22 ‡
Nifedipino	10 mg	850 mg	metformina	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformina	0.90	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	metformina	1.05 ‡	1.07 ‡
Los fármacos eliminados por secreción tubular renal pueden reducir la eliminación de metformina [ver <i>Interacciones medicamentosas (7)</i> ].					
Cimetidina	400 mg	850 mg	metformina	1.40	1.61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica [ver <i>Interacciones medicamentosas (7)</i> ].					
Topiramato **	100 mg	500 mg	metformina	1.25	1.17

\* La metformina y todos los fármacos coadministrados se administraron como dosis única

† ABC = ABC (INF)

‡ Cociente de las medias aritméticas

\*\* En el estado estacionario con topiramato 100 mg cada 12 horas y metformina 500 mg cada 12 horas;

ABC = ABC (0-12 horas)

La tabla describe el efecto de la metformina en la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosificación del fármaco coadministrado*	Dosificación de metformina *	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin metformina) Sin efecto = 1.0		
				ABC †	C <sub>máx</sub>
Gliburida	5 mg	850 mg	gliburida	0.78 ‡	0.63 ‡
Furosemida	40 mg	850 mg	furosemida	0.87 ‡	0.69 ‡
Nifedipino	10 mg	850 mg	nifedipino	1.10 §	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01	1.02

				§	
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	ibuprofeno	0.97 ¶	1.01 ¶
Cimetidina	400 mg	850 mg	cimetidina	0.95 §	1.01

\* La metformina y todos los fármacos coadministrados se administraron como dosis únicas

† ABC = ABC (INF) a menos que se indique lo contrario

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

§ ABC (0-24 horas) reportada

¶ Cociente de las medias aritméticas

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:**