

El Ramadán en personas con diabetes.

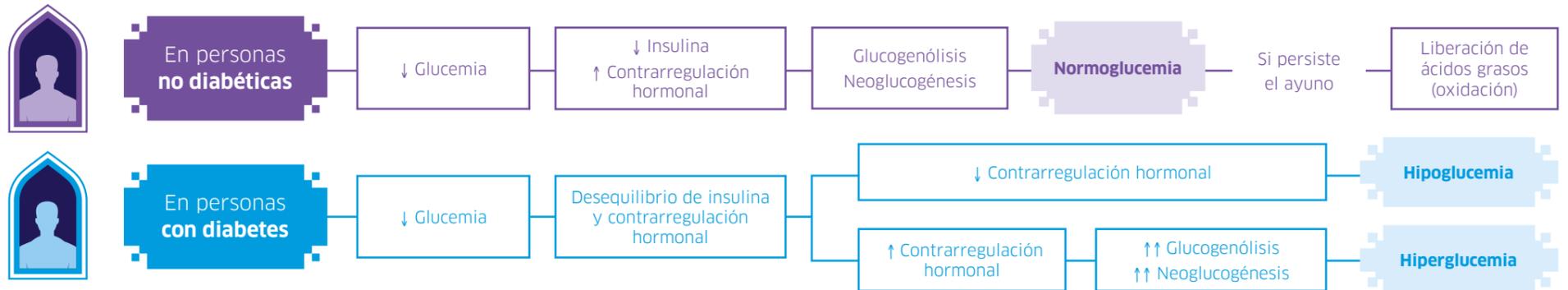
5 de mayo - 4 de junio

2019

Hay casi 1,7 millones de personas en España que tienen el islam como religión. Uno de los 5 pilares de esta creencia es la celebración del Ramadán, que comporta **el ayuno durante un mes** aproximadamente. Esta práctica **puede suponer un problema de salud** para algunas personas, en especial para los diabéticos.

Hinojal P, et al. Rev Enferm. 2016;39(7-8):8-14.

Fisiopatología del ayuno



Al-Arouj M, et al. Diabetes Care. 2010;33(8):1895-902.

Riesgos asociados

- **Hipoglucemia:** puede requerir hospitalización (RR: 4,7 en diabetes mellitus tipo 1 [DM1] y 7,5 en diabetes mellitus tipo 2 [DM2]).
- **Hiperglucemia:** puede requerir hospitalización (RR: 3 en DM1 y 5 en DM2).
- **Cetoacidosis diabética:** especialmente en aquellos pacientes con DM mal controlada antes del Ramadán.
- **Deshidratación:** debida a falta de ingesta de líquidos e hiperglucemia (se agrava con sudoración excesiva).
- **Trombosis:** debida al aumento de la viscosidad sanguínea y descenso de los anticoagulantes

Al-Arouj M, et al. Diabetes Care. 2010;33(8):1895-902.

Categorías de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 que ayunan

Bajo

- Pacientes sin otras patologías, bien controlados con cambios en el estilo de vida, tratamiento con metformina, acarbosa, tiazolidinedionas y/o tratamientos basados en incretina.

Moderado

- DM bien controlada mediante tratamiento con glinidas.

Alto

- Hiperglucemia moderada (nivel medio de glucosa en sangre 150-300 mg/dl o hemoglobina glicosilada 7,5-9 %).
- Insuficiencia renal.
- Complicaciones macrovasculares avanzadas.
- Viven solos y son tratados con insulina o sulfonilureas (SU).
- Otros factores de riesgo asociados.
- Ancianos frágiles.
- Fármacos psicótopos.

Muy alto

- Hipoglucemia severa en los últimos 3 meses.
- Hipoglucemia recurrente o inadvertida.
- Mal control glucémico persistente.
- Cetoacidosis / coma hiperosmolar en los últimos 3 meses.
- DM1.
- Enfermedad grave.
- Actividad física intensa.
- Embarazo.
- Diálisis.

Al-Arouj M, et al. Diabetes Care. 2010;33(8):1895-902.

Consejos antes del Ramadán:



- 1-2 meses antes del Ramadán: intentar **optimizar el control de la glucemia y mejorar el control metabólico**.
- Explorar la **motivación del paciente** e interrogar sobre experiencias previas de ayuno.
- **Individualizar** el plan de cuidados.
- Informar de los **riesgos individuales** (según características de la DM y la medicación).
- **Educación diabetológica específica** (síntomas hiper-hipoglucemia, autoanálisis, planificación de las comidas y la actividad física, administración de los fármacos y actitud ante las complicaciones).

Hinojal P, et al. Rev Enferm. 2016;39(7-8):8-14.

Consejos durante del Ramadán:



- **Monitorización** frecuente de la glucemia.
- **Nutrición:** evitar comidas ricas en hidratos de carbono (HC) rápidos y grasas. Recomendar HC complejos con bajo índice glucémico.
- Ejercicio: **actividad normal**. Evitar excesivos ejercicios físicos. Mejor realizarlos 2 horas después de la ingesta.
- Asegurar siempre una **correcta hidratación**.
- Concretar una **cita para revisión** dentro de la primera semana de cumplimiento del Ramadán.
- **Romper el ayuno** siempre que la glucemia capilar sea <60 o >300 mg/dl.



Tratamiento farmacológico

Fármacos que no producen hipoglucemias

Metformina, Acarbosa, Glitazonas, iDPP4, arGLP1.

- En general puede darse el **total de la dosis diaria en una sola toma** (mejor por la noche) o **fraccionarse** en dos tomas (con Suhur y con Iftar).
- La **acarbosa** debe darse antes de la comida.
- Para aumentar la tolerancia gastrointestinal de la **metformina** puede fraccionarse en dos tomas.
- No es necesario modificar la pauta de **glitazonas, iDPP4** o de **arGLP1**.

Fármacos que pueden producir hipoglucemias

Sulfonilureas, Glinidas.

- **Sulfonilureas en dos dosis al día:** tomar la mitad de la dosis habitual de la mañana en la toma matutina y la dosis habitual en la toma vespertina.
- **Sulfonilureas en una dosis al día:** tomar como dosis vespertina ajustando la dosis en base al control glucémico y al riesgo de hipoglucemia.
- **Glinidas:** tomar sólo antes de las comidas. Por tanto, en Ramadán reducir a 1-0-1 o pasar a SU monodosis.
- La **glibenclamida** podría asociarse con un mayor riesgo de hipoglucemia que otras sulfonilureas de segunda generación, concretamente **gliclazida, glimepirida y glipizida**.

Diabéticos tratados con insulina

Insulina.

- Insulinas **premezcladas** o de **acción intermedia** en dos dosis al día: considerar el cambio a insulinas de acción prolongada o intermedia por la tarde y de acción corta o rápida con las comidas.
- Administrar la **dosis habitual** con la **comida vespertina** y la **mitad de la dosis** en la **comida matutina**.

Al-Arouj M, et al. Diabetes Care. 2010;33(8):1895-902.

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HC: hidratos de carbono; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; RR: riesgo relativo; SU: sulfonilureas.

Trajenta® Jentaducto®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Jentaduet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Jentaduet 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Jentaduet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 2,5 mg de linagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina. Jentaduet 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 2,5 mg de linagliptina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Jentaduet 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color naranja claro, ovalado, biconvexo, de 19,2 mm x 9,4 mm, grabado con la inscripción "D2/850" en una cara y el logotipo de la compañía en la otra. Jentaduet 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color rosa claro, ovalado, biconvexo, de 21,1 mm x 9,7 mm, grabado con la inscripción "D2/1000" en una cara y el logotipo de la compañía en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Jentaduet está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico: • en pacientes no controlados adecuadamente solo con su dosis máxima tolerada de metformina, • en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y con estos medicamentos, • en pacientes que ya se estén tratando con la combinación de linagliptina y metformina en comprimidos separados. (Ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones). **4.2 Posología y forma de administración.** *Posología.* *Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min)* La dosis para el tratamiento antihiper glucémico con Jentaduet debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis máxima diaria recomendada de 5 mg linagliptina más 2.000 mg de hidrocloruro de metformina. *Pacientes que no se controlen adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.* En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de Jentaduet consiste en 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (5 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. *Pacientes que estén cambiando de la administración concomitante de linagliptina y metformina.* En pacientes que cambian de la administración concomitante de linagliptina y metformina, Jentaduet debe iniciarse a la dosis de linagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. *Pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea.* La dosis de Jentaduet consiste en 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando. Cuando linagliptina más hidrocloruro de metformina se usan en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). *Pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina.* La dosis de Jentaduet consiste en 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando. Cuando linagliptina más hidrocloruro de metformina se usan en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Para las diferentes dosis de metformina, Jentaduet está disponible en concentraciones de 2,5 mg de linagliptina junto con 850 mg de hidrocloruro de metformina o 2,5 mg de linagliptina junto con 1.000 mg de hidrocloruro de metformina. *Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada.* Como la metformina se excreta por el riñón, Jentaduet debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en las personas de edad avanzada (ver secciones 4.3 y 4.4). La experiencia clínica en pacientes \geq 80 años de edad es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población. *Insuficiencia renal.* Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG $<$ 60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de Jentaduet, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1. Posología para pacientes con insuficiencia renal.

TFG ml/min	Metformina	Linagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	Sin ajuste de dosis
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Sin ajuste de dosis
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Sin ajuste de dosis
$<$ 30	Metformina está contraindicada.	Sin ajuste de dosis

Insuficiencia hepática. Jentaduet no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática debido al principio activo metformina (ver secciones 4.3 y 5.2). No se dispone de experiencia clínica con Jentaduet en pacientes con insuficiencia hepática. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Jentaduet en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No hay datos disponibles. *Forma de administración.* Jentaduet se debe tomar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta de bajo contenido energético. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, no debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo. En ese caso, se debe omitir la dosis olvidada. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética). • Pre-coma diabético. • Insuficiencia renal grave (TFG $<$ 30 ml/min). • Procesos agudos que puedan alterar la función renal, como por ejemplo: deshidratación, infección grave, shock. • Enfermedad que pueda producir hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de enfermedad crónica), como por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. • Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *General.* Jentaduet no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1. *Hipoglucemia.* Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea más tratamiento de base con metformina, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo. Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use Jentaduet en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o de la insulina (ver sección 4.2). La hipoglucemia no se ha identificado como una reacción adversa para linagliptina, metformina o linagliptina más metformina. En ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue comparativamente baja en pacientes que tomaban linagliptina en combinación con metformina o metformina en monoterapia. *Acidosis láctica.* La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicémica. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<$ 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados ($>$ 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. *Administración de medios de contraste yodados.* La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5. *Función renal.* Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG $<$ 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección 4.3. *Función cardíaca.* Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipoxia y de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable se puede usar Jentaduet con una monitorización regular de la función cardíaca y renal. Jentaduet está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable (ver sección 4.3). *Cirugía.* La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. *Personas de edad avanzada.* Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de 80 años de edad o mayores (ver sección 4.2). *Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada.* Debido a que Jentaduet contiene metformina, un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Jentaduet que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida) se debe evaluar cuanto antes para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas séricas, glucosa en sangre y, si está indicado, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe interrumpir Jentaduet inmediatamente e iniciar otras medidas correctoras adecuadas. *Pancreatitis aguda.* El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En la experiencia post-comercialización con linagliptina, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento de Jentaduet; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de Jentaduet. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis. *Penfigoide bulloso.* Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. Se debe interrumpir Jentaduet si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacción. Sin embargo, si que se han realizado dichos estudios con los principios activos, esto es linagliptina y metformina, individualmente. La administración concomitante de dosis múltiples de linagliptina y metformina no alteró de manera significativa la farmacocinética de linagliptina en sujetos sanos. Sulfonilureas: La farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclámid (gliburida). Ritonavir: La administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en la exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4. Rifampicina: La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C_{max} de la linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. *Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos.* En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámid, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa tendencia a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT). Metformina: La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de hidrocloruro de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en sujetos sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. Sulfonilureas: La administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclámid (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la C_{max} de la glibenclámid. Puesto que la glibenclámid se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p.ej. glibizida, tolbutamida y glibeprida) las cuales, como la glibenclámid, se eliminan principalmente por el CYP2C9. Digoxina: La administración concomitante de dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en sujetos sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P. Warfarina: Dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrada en una dosis única. Simvastatina: Dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estacionario de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la C_{max} plasmática, en un 10 %. Anticonceptivos orales: La administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol. *Metformina. Combinaciones que requieren precauciones de empleo.* Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se suspenda. Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inician o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal. *Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés).* La metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con: • Inhibidores del OCT1 (como el verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina. • Inductores del OCT1 (como la rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina. • Inhibidores del OCT2 (como la cimetidina, el dolutegravir, la ranolazina, la trimetoprima, el vandetanib y el isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de la metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina. • Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como el cizitilino y el olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina. Por tanto se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren estos medicamentos de forma conjunta con metformina, ya que podría aumentar la concentración plasmática de metformina. En caso necesario, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina. *Uso concomitante no recomendado. Alcohol.* La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. *Medios de contraste yodados.* La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios con metformina en animales no indican efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios preclínicos sobre la reproducción no mostraron un efecto teratogénico aditivo atribuido a la administración concomitante de linagliptina y metformina. Jentaduet no se debe usar durante el embarazo. Si la paciente planea quedarse embarazada o se queda embarazada, debe interrumpir el tratamiento con Jentaduet y cambiar a un tratamiento con insulina lo antes posible para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociado a niveles anormales de glucosa en sangre. *Lactancia.* Los estudios en animales han demostrado la excreción tanto de metformina como de linagliptina en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. *Fertilidad.* No se ha estudiado el efecto de Jentaduet en la fertilidad humana. No se han observado efectos adversos de la linagliptina sobre la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Jentaduet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando Jentaduet se utiliza en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se conoce que provocan hipoglucemia (p. ej. sulfonilureas). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se ha evaluado la seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg una vez al día) en combinación con metformina en un total de 6.800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En ensayos controlados con placebo, se trataron más de 1.800 pacientes con la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día) en combinación con metformina durante \geq 12/24 semanas. En el análisis conjunto de los siete ensayos controlados con placebo, la incidencia global de acontecimientos adversos en pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la observada con linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3 % y 49,0 %). El abandono del tratamiento debido a los acontecimientos adversos en pacientes que recibieron placebo y metformina fue comparable al de pacientes tratados con linagliptina y metformina (3,8 % y 2,9 %). La reacción adversa notificada con más frecuencia para linagliptina más metformina fue la diarrea (1,6 %) con una incidencia comparable a la de la metformina más placebo (2,4 %). La hipoglucemia puede aparecer cuando Jentaduet se administra junto con una sulfonilurea (\geq 1 caso por cada 10 pacientes). *Tabla de reacciones adversas.* A continuación se

presentan las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos realizados con linagliptina + metformina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos de base según la clasificación por órganos y sistemas. Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina + metformina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos (frecuencias identificadas a partir de un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo) en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina más metformina	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina más metformina más sulfonilurea	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina más metformina más insulina***	Reacciones adversas por pauta de tratamiento linagliptina más metformina más empagliflozina
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad (p. ej. hiperreactividad bronquial)	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales				
Disminución del apetito	poco frecuente	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Diarrea	frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Náuseas	poco frecuente	poco frecuente	frecuente	frecuencia no conocida
Pancreatitis	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Vómitos	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente
Estreñimiento			poco frecuente	
Trastornos hepato biliares				
Trastornos de la función hepática			poco frecuente	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia		muy frecuente		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Angioedema*			rara	
Urticaria*			rara	
Exantema*			poco frecuente	
Prurito	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Penfigoide buloso*			frecuencia no conocida	
Exploraciones complementarias				
Aumento de la amilasa en sangre	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente
Aumento de la lipasa**			frecuente	

* Basado en la experiencia poscomercialización, incluye estudios controlados con placebo de linagliptina + metformina con tratamiento de base: sulfonilurea, insulina +/- antiabéticos orales y empagliflozina.

** Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos.

*** La frecuencia se calcula a partir de un conjunto de datos agrupados de 549 pacientes.

Información adicional sobre los principios activos individuales. Reacciones adversas notificadas previamente para uno de los principios activos individuales pueden ser potenciales reacciones adversas con Jentaduetto aunque no hay observado en los ensayos clínicos con este medicamento. Metformina: Las reacciones adversas conocidas de metformina que no se notificaron en pacientes que recibieron Jentaduetto se listan en la tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron metformina* en monoterapia y que no se observaron en pacientes que recibieron Jentaduetto.

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Reacciones adversas por régimen de tratamiento metformina en monoterapia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Acidosis láctica	muy rara
Déficit de vitamina B12	muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Alteraciones del gusto	frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	muy frecuente
Trastornos hepato biliares	
Hepatitis	muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacciones cutáneas como eritema y urticaria	muy rara

* Para información adicional, ver la Ficha técnica de la metformina.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Hipoglucemia. En un ensayo se administró linagliptina añadida al tratamiento de metformina más sulfonilurea establecido. Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9 % y 16,0 % en placebo más metformina más sulfonilurea). Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con insulina, la hipoglucemia fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia, pero se produjo con una incidencia comparable cuando se combinaron placebo y metformina con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29,5 % y 30,9 % en el grupo de placebo más metformina más insulina) con una baja incidencia de episodios graves (1,5 % y 0,9 %). *Otras reacciones adversas.* Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y pérdida del apetito (tabla 2) y dolor abdominal (tabla 3) ocurren con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con Jentaduetto de metformina y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda que Jentaduetto se tome en 2 dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 (tabla 3) que muy raramente puede producir un déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9 Sobredosis.** Linagliptina. Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) no se asociaron a un aumento de las reacciones adversas dependiente de la dosis. No se dispone de experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos. **Metformina.** No se ha observado hipoglucemia con dosis de hidrocloreuro de metformina de hasta 85 g, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una sobredosis elevada de hidrocloreuro de metformina o los riesgos concomitantes pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y el hidrocloreuro de metformina es la hemodiálisis. **Tratamiento.** En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej. eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si es necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Arginina. Copovidona. Estearato de magnesio. Almidón de maíz. Sílice coloidal anhidra. Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cubierta pelicular. Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. Óxido de hierro amarillo (E172). Óxido de hierro rojo (E172). Propilenglicol. Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Película de recubrimiento. Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. Óxido de hierro rojo (E172). Propilenglicol. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Blister. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** - Envases de 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 120 (2 packs de 60 x 1), 180 (2 packs de 90 x 1) y 200 (2 packs de 100 x 1) comprimidos recubiertos con película en blisters unitarios perforados que se componen de una cubierta de aluminio y de una lámina formadora de PVC/policlorotrifluoruro etileno/PVC. - Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de plástico, revestimiento de sellado (laminado de aluminio - poliéster) y un desecante de sílica gel. Envases de 14, 60 y 180 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, EU/1/12/780/001 (10 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/002 (14 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/003 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/004 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/005 (56 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/006 (60 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/007 (84 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/008 (90 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/009 (98 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/010 (100 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/011 (120 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/012 (14 comprimidos recubiertos con película, frasco), EU/1/12/780/013 (60 comprimidos recubiertos con película, frasco), EU/1/12/780/014 (180 comprimidos recubiertos con película, frasco), EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película), Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película, EU/1/12/780/015 (10 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/016 (14 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/017 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/018 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/019 (56 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/020 (60 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/021 (84 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/022 (90 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/023 (98 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/024 (100 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/025 (120 x 1 comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/026 (14 comprimidos recubiertos con película, frasco), EU/1/12/780/027 (60 comprimidos recubiertos con película, frasco), EU/1/12/780/028 (180 comprimidos recubiertos con película, frasco), EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) comprimidos recubiertos con película), EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) comprimidos recubiertos con película). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 de julio de 2012. Fecha de la última renovación: 22 de marzo de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 22 de junio de 2017. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **13. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Jentaduetto® 2,5 mg/850 mg, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 65,57 €. Jentaduetto® 2,5 mg/1000 mg, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 65,57 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Trajenta 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película de color rojo claro, redondo, de 8 mm de diámetro, grabado con la inscripción "D5" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trajenta está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como: monoterapia: • cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; tratamiento en combinación, • con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones). **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). **Poblaciones especiales.** **Insuficiencia renal.** No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes. **Personas de edad avanzada.** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** No se debe utilizar linagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Hipoglucemia.** La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina en tratamiento en combinación con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección 4.8). Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2). **Pancreatitis aguda.** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En la experiencia post-comercialización con linagliptina, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento de Trajenta; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de Trajenta. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **Penfigoide bulloso.** Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. Se debe interrumpir Trajenta si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Evaluación *in vitro* de interacciones.** La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P. **Evaluación *in vivo* de interacciones.** **Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina.** Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo. **Rifampicina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C_{max} de la linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. **Ritonavir:** la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4. **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos. **Sulfonilureas:** la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida). **Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos.** En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámda, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT). **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. **Sulfonilureas:** la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la C_{max} de la glibenclámda. Puesto que la glibenclámda se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glibemiprida) las cuales, como la glibenclámda, se eliminan principalmente por el CYP2C9. **Digoxina:** la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P. **Warfarina:** dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única. **Simvastatina:** dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarias durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la C_{max} plasmática, en un 10 %. **Anticonceptivos orales:** la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de linagliptina durante el embarazo. **Lactancia.** Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con linagliptina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de linagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (63,4 % frente a 59,1 %). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (4,3 % frente a 3,4 %). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la "hipoglucemia", observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,8 % frente a un 7,6 % en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, un 4,9 % de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de la linagliptina. De éstas, un 4,0 % fueron leves, un 0,9 % fueron moderadas y un 0,1 % se clasificaron como graves. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo). **Tabla de reacciones adversas.** A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron y mostraron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina, añadida a metformina más una sulfonilurea y añadida a insulina). Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina: - en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas, - en monoterapia con una duración ≥ 12 semanas, - en combinación con metformina, - en combinación con metformina + sulfonilurea, - en combinación con metformina y empagliflozina, - en combinación con insulina, con o sin metformina. En la tabla siguiente (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia y en combinación o add-on por régimen de tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o en combinación (frecuencias identificadas a partir de un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo) en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Reacciones adversas por régimen de tratamiento				
	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + Insulina	Linagliptina + Metformina + Empagliflozina
Infecciones e infestaciones					
<i>Nasofaringitis</i>	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
<i>Hipersensibilidad (p. ej. hiperreactividad bronquial)</i>	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
<i>Hipoglucemia</i>			muy frecuente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
<i>Tos</i>	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
<i>Pancreatitis</i>	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
<i>Estreñimiento</i>				poco frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
<i>Angioedema*</i>			rara		
<i>Urticaria*</i>			rara		
<i>Exantema*</i>			poco frecuente		
<i>Penfigoide bulloso*</i>			frecuencia no conocida		
Exploraciones complementarias					
<i>Aumento de la amilasa</i>	rara	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
<i>Aumento de la lipasa**</i>	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente

* Basado en la experiencia poscomercialización.

** Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9 Sobre dosis.** **Síntomas.** Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos. **Tratamiento.** En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej.: eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido, Manitol. Almidón pregelatinizado (de maíz). Almidón de maíz. Copovidona. Estearato de magnesio. **Cubierta pelicular.** Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. Macrogol (6000). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters unidos perforados de alu/alu en envases que contienen 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/707/001 (10 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/002 (14 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/003 (28 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/004 (30 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/005 (56 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/006 (60 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/007 (84 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/008 (90 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/009 (98 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/010 (100 x 1 comprimidos), EU/1/11/707/011 (120 x 1 comprimidos). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 24 de agosto de 2011. Fecha de la última renovación: 22 de marzo de 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 22 de junio de 2017. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **13. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Trajenta® 5 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA=59,95€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.