FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 2,5 mg de linagliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
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).

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película de color beige, ovalado, biconvexo, ranurado en una cara y grabado con "2.5/850" en la otra.
La ranura sirve únicamente para partir el comprimido y facilitar la deglución y no para dividir en dosis iguales.

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película de color rosa, ovalado, biconvexo, ranurado en una cara y grabado con "2.5/1000" en la otra.
La ranura sirve únicamente para partir el comprimido y facilitar la deglución y no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Linagliptina/metformina 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

La dosis para el tratamiento antihiperglucémico con linagliptina/metformina debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su efectividad y su tolerabilidad, sin superar la dosis máxima diaria recomendada de 5 mg de 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 linagliptina/metformina consiste en 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 5 mg) 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, linagliptina/metformina 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 linagliptina/metformina 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 se usa linagliptina más hidrocloruro de metformina en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de 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 linagliptina/metformina 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 se usa linagliptina más hidrocloruro de metformina 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, linagliptina/metformina 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

Pacientes de edad avanzada

Como metformina se excreta por el riñón, linagliptina/metformina 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 metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la tasa de filtración glomerular (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 una TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de linagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 con el 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
Linagliptina/metformina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática debido al principio activo metformina (ver las secciones 4.3 y 5.2). No se dispone de experiencia clínica con linagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica
Un ensayo clínico no mostró eficacia en pacientes pediátricos de entre 10 y 17 años de edad (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento con linagliptina en niños y adolescentes. Linagliptina no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

Forma de administración
Linagliptina/Metformina Stada se debe tomar dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a 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, esta 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 a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma 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 una enfermedad aguda, o el empeoramiento de una 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General
Linagliptina/metformina 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 de placebo.

Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina/metformina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de la dosis de sulfonilurea o de 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 o en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. 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), 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 AINE) 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 las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes y/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 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 las 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). Metformina está contraindicada en pacientes con una 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 linagliptina/metformina con una monitorización regular de las funciones cardíaca y renal. Linagliptina/metformina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cirugía
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.

Pacientes 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 este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con linagliptina/metformina que presente anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida) se debe evaluar cuanto antes para comprobar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas séricos, 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 linagliptina/metformina inmediatamente e iniciar otras medidas correctoras adecuadas.

Pancreatitis aguda
El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda.
Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con linagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con la mediana de un periodo de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con linagliptina/metformina; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con linagliptina/metformina. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Penfigoide bulloso
Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes tratados con linagliptina. En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo. Se debe interrumpir linagliptina/metformina si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

Vitamina B12
Metformina puede reducir los niveles de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al aumentar la dosis de metformina o la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se ha demostrado que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (por ejemplo, anemia o neuropatía), se deben monitorizar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario un seguimiento periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. El tratamiento con metformina se debe continuar mientras se tolere y no esté contraindicado y se debe administrar el tratamiento corrector apropiado para el déficit de vitamina B12 conforme a las guías clínicas actuales.

Linagliptina/Metformina Stada contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Sin embargo, sí que se han realizado dichos estudios con los principios activos, esto es, linagliptina y metformina, individualmente. La administración concomitante de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dosis múltiples de linagliptina y metformina no alteró de manera significativa la farmacocinética ni de linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos y en pacientes.

Linagliptina

Evaluación in vitro de interacciones
Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición de débil a moderado y una inhibición competitiva débil, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P) e inhibe de forma leve el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína P. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que 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 describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Metformina:
La administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de hidrocloruro 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 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 glibenclamida (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 de la CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones libres, 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 linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/ CYP3A4.

Rifampicina:
La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y de la CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la Cmax de linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y del 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, es posible que linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si estos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína P y de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos
En los estudios clínicos, como se describe a continuación, linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia in vivo de una escasa tendencia a causar interacciones farmacológicas con sustratos de la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2C8, la glicoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (OCT).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 metformina en sujetos sanos. Por tanto, 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 glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la C_{max} de glibenclamida. Puesto que glibenclamida se metaboliza principalmente por la CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que linagliptina no es un inhibidor de la CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida), las cuales, como glibenclamida, se eliminan principalmente por la 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 digoxina en sujetos sanos. Por tanto, 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 warfarina S(-) o R(+), un sustrato de la CYP2C9, administrada en una dosis única.

Simvastatina:
Dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estacionario de simvastatina, un sustrato sensible a la CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supraterapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmática de 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 de etinilestradiol.

<u>Metformina</u>
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 antihiperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando este se suspenda.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa a la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, 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 inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)
Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con:

- Inhibidores del OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores del OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina.
- Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib e isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como crizotinib y olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de 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 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 linagliptina/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 las 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.
La combinación de linaglitpina/metformina no debe utilizarse durante el embarazo. Si la paciente planea quedarse embarazada o se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con la combinación de linagliptina/metformina 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. Metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si 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 linagliptina/metformina en la fertilidad humana. No se han observado efectos adversos de linagliptina sobre la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de linagliptina/metformina 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 linagliptina/metformina 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 ≥ 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 metformina más placebo (2,4 %).

La hipoglucemia puede aparecer cuando linagliptina/metformina se administra junto con una sulfonilurea (≥ 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 la combinación linagliptina + metformina o con el uso de los monocomponentes (linagliptina o metformina) en ensayos clínicos o a partir de la experiencia poscomercialización según la clasificación por órganos y sistemas. Las reacciones adversas previamente notificadas con uno de los principios activos individuales podrían ser posibles reacciones adversas con linagliptina/metformina, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos realizados con este medicamento.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta. Según la frecuencia 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 (como monocomponentes o en combinación) o adicionalmente a otros tratamientos antidiabéticos en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	**Frecuencia de la reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad (p. ej., hiperreactividad bronquial)	poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia[1]	muy frecuente
Acidosis láctica[§]	muy rara
Disminución/déficit de vitamina B_{12}[§, †]	frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Alteraciones del gusto[§]	frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Disminución del apetito	poco frecuente
Diarrea	frecuente
Náuseas	frecuente
Pancreatitis	rara[#]
Vómitos	poco frecuente
Estreñimiento[2]	poco frecuente
Dolor abdominal[§]	muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Trastornos de la función hepática[2]	poco frecuente
Hepatitis[§]	muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Angioedema	rara
Urticaria	rara
Eritema[§]	muy rara
Exantema	poco frecuente
Prurito	poco frecuente
Penfigoide bulloso	rara[#]
Exploraciones complementarias	
Amilasa elevada	poco frecuente
Lipasa elevada*	frecuente

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

[#] Basado en el *estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA),* ver también más adelante.

[§] Reacciones adversas identificadas de metformina en monoterapia. Para información adicional, ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

† Ver sección 4.4.
[1] Reacción adversa observada con la combinación de linagliptina/metformina y sulfonilurea.
[2] Reacción adversa observada con la combinación de linagliptina/metformina e insulina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Hipoglucemia
En un ensayo se administró linagliptina añadida al tratamiento con metformina más sulfonilurea. Cuando se administraron linagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia (23,9 % con linagliptina más metformina más sulfonilurea y 16,0 % con 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 (29,5 % con linagliptina más metformina más insulina y 30,9 % en el grupo de placebo más metformina más insulina) con una baja incidencia de episodios graves (que requirieron asistencia) (1,5 % y 0,9 %).

Otras reacciones adversas
Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del apetito y dolor abdominal ocurren con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con linagliptina/metformina o hidrocloruro de metformina y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda que linagliptina/metformina se tome durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis de hidrocloruro de metformina también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)
En el estudio CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular (CV) basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida (ver sección 5.1). En el estudio se incluyó a 3 494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y a 3 485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la observada en los pacientes tratados con placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron similares al perfil de seguridad de linagliptina previamente conocido.

En la población tratada, se notificaron acontecimientos de hipoglucemia grave (que requirieron asistencia) en el 3,0 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 3,1 % de los tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban usando sulfonilureas al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,0 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 1,7 % en los tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban usando insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 4,9 % en los tratados con placebo.

En el periodo de observación global del estudio, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con placebo.

En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.

Población pediátrica
En general, en ensayos clínicos con pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 de 10 a 17 años de edad, el perfil de seguridad de linagliptina fue similar al observado en la población adulta.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 hidrocloruro de metformina de hasta 85 g, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una sobredosis elevada de hidrocloruro 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 e hidrocloruro 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 un seguimiento clínico e instaurar medidas clínicas, si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD11.

Linagliptina/metformina combina dos medicamentos antihiperglucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: linagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), e hidrocloruro de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

Linagliptina
Mecanismo de acción
Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. Linagliptina se une muy eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y a una prolongación de los niveles de incretina activa. Linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad *in vitro* de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o de la DPP-9.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metformina
Mecanismo de acción
Hidrocloruro de metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes que reduce tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no provoca hipoglucemia.

Hidrocloruro de metformina puede actuar por 3 mecanismos:

(1) por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis,
(2) en el músculo, aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización periféricas de glucosa,
(3) y retrasando la absorción intestinal de glucosa.

Hidrocloruro de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintasa.
Hidrocloruro de metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT) conocidos hasta ahora.

En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, hidrocloruro de metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio y largo plazo: hidrocloruro de metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica y seguridad
Linagliptina añadida al tratamiento con metformina
En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en pacientes con un control glucémico insuficiente con metformina en monoterapia. Linagliptina añadida a metformina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, (un cambio de –0,64 % en comparación con placebo), desde un valor inicial medio de HbA_{1c} del 8 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) de –21,1 mg/dl y en la glucosa postprandial (GPP) a las 2 horas de – 67,1 mg/dl en comparación con placebo, así como una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} de < 7,0 % (28,3 % para linagliptina frente a 11,4 % para placebo). La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las monoterapias, tal y como se resume en la tabla 3 (valor inicial medio de HbA_{1c} 8,65 %).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 3: Parámetros glucémicos en la visita final (ensayo de 24 semanas) para linagliptina y metformina, en monoterapia y en combinación, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están adecuadamente controlados con dieta y ejercicio

	Placebo	**Linagliptina 5 mg una vez al día**[1]	**Metformina HCl 500 mg dos veces al día**	**Linagliptina 2,5 mg dos veces al día**[1] **+ Metformina HCl 500 mg dos veces al día**	**Metformina HCl 1.000 mg dos veces al día**	**Linagliptina 2,5 mg dos veces al día**[1] **+ Metformina HCl 1.000 mg dos veces al día**
HbA_{1c} (%)						
Número de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor inicial (media)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95 %)	--	–0,6 (–0,9, –0,3)	–0,8 (–1,0, –0,5)	–1,3 (–1,6, –1,1)	–1,2 (–1,5, –0,9)	–1,7 (–2,0, –1,4)
Pacientes (n, %) que alcanzaron HbA_{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacientes (%) que recibieron tratamiento de rescate	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GPA (mg/dl)						
Número de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor inicial (media)	203	195	191	199	191	196
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada)	10	–9	–16	–33	–32	–49
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95 %)	--	–19 (–31, –6)	–26 (–38, –14)	–43 (–56, –31)	–42 (–55, –30)	–60 (–72, –47)

[1] La dosis diaria total de linagliptina es de 5 mg

Las reducciones medias en la HbA_{1c} respecto al valor inicial fueron generalmente mayores para pacientes con valores iniciales de HbA_{1c} más altos. Los efectos sobre los lípidos plasmáticos fueron generalmente neutros. La disminución del peso corporal con la combinación de linagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios en el peso respecto al valor inicial en los pacientes que recibieron linagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento (placebo 1,4 %, 5 mg de linagliptina 0 %, metformina 2,1 % y 2,5 mg de linagliptina más metformina dos veces al día 1,4 %).

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día frente a 5 mg una vez al día en combinación con metformina en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia. Linagliptina 5 mg una vez al día y 2,5 mg dos veces al día proporcionó unas reducciones significativas comparables (IC: –0,07; 0,19) de HbA_{1c} de –0,80 % (desde un valor inicial de 7,98 %) y –0,74 % (desde un valor inicial de 7,96 %) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y sulfonilurea
Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg comparada con placebo, en pacientes no tratados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (un cambio de –0,62 % en comparación con placebo) desde un valor inicial medio de HbA_{1c} de 8,14 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas en pacientes que alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} de < 7,0 % (31,2 % para linagliptina frente a 9,2 % para placebo) y también para la glucosa plasmática en ayunas (GPA) con una reducción de – 12,7 mg/dl en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y empagliflozina
En pacientes no controlados adecuadamente con metformina y empagliflozina (10 mg [n = 247] o 25 mg [n = 217]), un tratamiento de adición de linagliptina 5 mg de 24 semanas de duración proporcionó reducciones en la media ajustada de HbA_{1c} respecto al valor inicial de –0,53 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de –0,32 % [IC del 95 % –0,52, –0,13]) y de –0,58 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de –0,47 % [IC del 95 % –0,66, –0,28]), respectivamente. Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes con una HbA_{1c} inicial ≥ 7,0 % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA_{1c} objetivo de < 7 % en comparación con placebo.

Linagliptina en combinación con metformina e insulina
Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina (5 mg una vez al día) añadida a insulina con o sin metformina. En este estudio, el 83 % de los pacientes estaban tomando metformina en combinación con insulina. Linagliptina en combinación con metformina más insulina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} en este subgrupo con un cambio medio ajustado respecto al valor inicial de –0,68 % (IC: –0,78; –0,57) (valor inicial medio de HbA_{1c} 8,28 %) en comparación con placebo en combinación con metformina más insulina. No hubo ningún cambio significativo en el peso corporal respecto al valor inicial en ninguno de los grupos.

Datos de 24 meses de linagliptina añadida a metformina en comparación con glimepirida
En un estudio que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA_{1c} fueron de –0,16 % con linagliptina (valor inicial medio de HbA_{1c} de 7,69 %) y –0,36 % con glimepirida (valor inicial medio de HbA_{1c} de 7,69 %) con una diferencia media entre tratamientos de 0,20 % (IC del 97,5 %: 0,09, 0,299). La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36,1 %). Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor inicial, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con glimepirida (–1,39 frente a +1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento añadido en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2
En un estudio doble ciego de 24 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis del tratamiento antidiabético de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, después de las cuales se permitieron ajustes. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (un cambio de –0,64 % en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor inicial medio de HbA_{1c} de 7,8 %. Linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

En un análisis conjunto de pacientes de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2 (n = 183) que estaban tomando metformina e insulina basal como tratamiento de base, linagliptina en combinación con metformina más insulina proporcionó mejoras significativas en los parámetros de la HbA_{1c}, con un cambio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medio ajustado respecto al valor inicial de –0,81 % (IC: –1,01; –0,61) (valor inicial medio de HbA_{1c} 8,13 %) en comparación con placebo en combinación con metformina más insulina.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)

El CARMELINA fue un estudio aleatorizado de 6 979 pacientes con diabetes tipo 2 con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida que recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptina (3.494) o con placebo (3.485) añadidos al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c}, los factores de riesgo CV y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó a 1.211 (17,4 %) pacientes ≥ 75 años y a 4.348 (62,3 %) pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19 % de la población tenía una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre ≥ 45 y < 60 ml/min/1,73 m^2, el 28 % de la población tenía una TFGe entre ≥ 30 y < 45 ml/min/1,73 m^2 y el 15 % tenía una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2. El valor medio de HbA_{1c} al inicio del estudio era del 8,0 %.

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable cardiovascular primaria, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE). La variable compuesta renal se definió como muerte por causas renales o enfermedad renal terminal sostenida o disminución sostenida igual o superior al 40 % de la TFGe.

Después de una mediana de seguimiento de 2,2 años, linagliptina, añadida al tratamiento convencional, no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares graves ni de acontecimientos adversos renales. No se observó un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que era una variable adjudicada adicionalmente, en comparación con el tratamiento convencional sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (ver tabla 4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 4 Variables cardiovasculares y renales por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		**Placebo**		**Cociente de riesgos instantáneos**
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	(IC del 95 %)
Número de pacientes	3 494		3 485		
Variable CV compuesta primaria (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Variable compuesta renal secundaria (muerte por causas renales, enfermedad renal terminal, disminución sostenida igual al 40 % de la TFGe)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalidad por cualquier causa	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Muerte por causas CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* P-A = pacientes-años

** Ensayo de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95 % para el cociente de riesgos instantáneos es inferior a 1,3

En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio desde normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o desde microalbuminuria a macroalbuminuria), el cociente de riesgos instantáneos estimada fue de 0,86 (IC del 95 % 0,78, 0,95) para linagliptina en comparación con placebo.

Estudio de seguridad cardiovascular de linagliptina (CAROLINA)

El CAROLINA fue un estudio aleatorizado de 6 033 pacientes con diabetes tipo 2 en fase temprana y con un elevado riesgo CV o complicaciones establecidas que recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptina (3 023) o con 1-4 mg de glimepirida (3 010) añadidas al tratamiento convencional (que incluía el tratamiento de base con metformina en el 83 % de los pacientes) conforme a las directrices locales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La población del estudio tenía una media de edad de 64 años e incluyó a 2.030 (34 %) pacientes ≥ 70 años. La población del estudio incluyó a 2.089 (35 %) pacientes con enfermedad cardiovascular y a 1 130 (19 %) pacientes con insuficiencia renal con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 al inicio del estudio. El valor medio de HbA_{1c} al inicio del estudio era del 7,15 %.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable cardiovascular primaria, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE).

Después de una mediana de seguimiento de 6,25 años, linagliptina, añadida al tratamiento convencional, no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (ver tabla 5) en comparación con glimepirida. Los resultados fueron consistentes en los pacientes tratados con o sin metformina.

Tabla 5 Acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE, por sus siglas en inglés) y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		**Glimepirida (1-4 mg)**		**Cociente de riesgos instantáneos**
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	(IC del 95 %)
Número de pacientes	3 023		3 010		
Variable CV compuesta primaria (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidad por cualquier causa	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Muerte por causas CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* P-A = pacientes-años

** Ensayo de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95 % para el cociente de riesgos instantáneos es inferior a 1,3

Para el periodo completo de tratamiento (mediana del tiempo de tratamiento, 5,9 años), la tasa de pacientes con hipoglucemia moderada o grave fue del 6,5 % con linagliptina frente al 30,9 % con glimepirida, y se produjo hipoglucemia grave en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina frente al 2,2 % de los tratados con glimepirida.

Metformina

El estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola demostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-años) frente a la dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-años), p = 0,0023, y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-años); p = 0,0034;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1 000 pacientes-años, dieta sola 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-años; p = 0,017;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1 000 pacientes-años frente a la dieta sola 20,6 acontecimientos/1.000

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes-años (p = 0,011), y frente a los grupos combinados de sulfonilurea e insulina en monoterapia con 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-años (p = 0,021);

- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola 18 acontecimientos/1.000 pacientes-años, (p = 0,01).

Población pediátrica

Se ha estudiado la eficacia clínica y seguridad de empagliflozina 10 mg con un aumento potencial de dosis a 25 mg o linagliptina 5 mg una vez al día en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con DM2 en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, grupo paralelo (DINAMO) durante 26 semanas, con un período de extensión de seguridad del tratamiento activo doble ciego hasta 52 semanas. El 91% de los pacientes del estudio recibía tratamiento con metformina como complemento a la dieta y al ejercicio. En el estudio inicial, la HbA_{1c} media fue del 8,03%. El tratamiento con linagliptina 5 mg no produjo una mejora significativa de la HbA_{1c}. La diferencia de tratamiento del cambio de la media ajustada en HbA_{1c} después de 26 semanas entre linagliptina y placebo fue de -0,34% (IC 95%: -0,99, 0,30; p=0,2935). El cambio de la media ajustada de HbA_{1c} desde la línea de base fue del 0,33% en los pacientes tratados con linagliptina y del 0,68% en los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de linagliptina/hidrocloruro de metformina son bioequivalentes a la administración concomitante de linagliptina e hidrocloruro de metformina en comprimidos distintos.

La administración de linaglitpina/metformina 2,5/1.000 mg junto con alimentos no provocó ningún cambio en la exposición total a linagliptina. Con metformina, no hubo ningún cambio en el AUC; sin embargo, la media de la concentración plasmática máxima de metformina disminuyó en un 18 % cuando esta se administró con alimentos. Para metformina, se observó un retraso de 2 horas en el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas en situación posprandial. No es probable que estos cambios sean significativos clínicamente.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de linaglitpina/metformina.

Linagliptina

La farmacocinética de linagliptina se ha descrito ampliamente en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a la DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del principio activo. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. El AUC plasmática de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a la DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmática total de linagliptina aumentó de forma infraproporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina libre aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de linagliptina fue, en general, similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Absorción
La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la C_{max} en 2 horas y disminuyó la C_{max} en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC_{0-72h}. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de la C_{max} y del T_{max}; por tanto, linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución
Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1 110 litros, lo que indica que linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l hasta el 75-89 % a $\geq$ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4, de ahí que el 20-30 % estuviera en plasma de forma libre.

Biotransformación
Tras una dosis oral de 10 mg de [^{14}C] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de linagliptina.

Eliminación
Tras la administración de una dosis oral de [^{14}C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

Insuficiencia renal
En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de linagliptina en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. No se recomienda un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal; por tanto, si se interrumpe la administración de linagliptina/metformina debido a evidencia de insuficiencia renal, linagliptina puede continuarse en forma de comprimido simple a la misma dosis diaria total de 5 mg.

Insuficiencia hepática
Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación de Child-Pugh), el AUC y la C_{max} medias de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos correspondientes.

Índice de masa corporal (IMC)
El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos anteriores a la autorización de comercialización se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m^2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sexo
Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina.

Pacientes de edad avanzada
La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años, el paciente mayor tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes. En un estudio de fase III de 24 semanas de duración también se determinaron las concentraciones de linagliptina en el punto de concentración mínima en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. En este estudio, las concentraciones de linagliptina estuvieron dentro del intervalo de valores observados anteriormente en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2.

Población pediátrica
Un ensayo pediátrico de fase 2 examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de entre ≥ 10 y < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas coincidieron con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostró superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la mínima inhibición de la DPP-4 (72 % frente a 32 %, p = 0,0050) y una reducción cuantitativamente mayor sobre el cambio medio ajustado respecto al valor inicial de HbA_{1c} (–0,63% frente a –0,48%, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precaución.

Un estudio pediátrico de fase 3 examinó la farmacocinética y farmacodinámica (cambio de HbA_{1c} respecto al nivel inicial) de 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2. La relación de exposición-respuesta observada fue generalmente comparable entre pacientes pediátricos y adultos, sin embargo, se estimó un efecto menor en los niños. La administración oral de linagliptina dio lugar a una exposición dentro del rango observado en pacientes adultos. Las concentraciones medias geométricas observadas a 1,5 horas después de la administración (que representan una concentración alrededor de la t_{max}) en estado estacionario fueron 4,30 nmol/l y 12,6 nmol/L, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas correspondientes en pacientes adultos fueron de 6,04 nmol/l y 15,1 nmol/l.

Raza
Según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático, la raza no tuvo ningún efecto evidente sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en los estudios de fase I específicos en sujetos sanos japoneses, chinos y caucásicos y en pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2, se observó que las características farmacocinéticas de linagliptina eran similares.

Metformina
Absorción
Después de una dosis oral de metformina, se alcanza el T_{max} en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de hidrocloruro de metformina de 500 mg o de 850 mg es de aproximadamente el 50-60 % en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de hidrocloruro de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de hidrocloruro de metformina no es lineal.

A las dosis y pautas posológicas recomendadas de hidrocloruro de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de entre 24 y 48 horas y son generalmente inferiores a 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina (C_{max}) no sobrepasaron los 5 µg/ml, ni siquiera con las dosis máximas.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de hidrocloruro de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 %

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

menor, una reducción del 25 % en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta reducción.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Hidrocloruro de metformina se difunde por los eritrocitos. La concentración sanguínea máxima es menor que la concentración plasmática máxima y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución (Vd) medio osciló entre 63-276 l.

Biotransformación
Hidrocloruro de metformina se excreta inalterado en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación
El aclaramiento renal de hidrocloruro de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que hidrocloruro de metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.
Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatinina y, por tanto, la semivida de eliminación se prolonga, lo que da lugar a un aumento de los niveles de hidrocloruro de metformina en plasma.

Población pediátrica
Ensayo a dosis única: tras dosis únicas de 500 mg de hidrocloruro de metformina, los pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo a dosis múltiples: la información se limita a un único ensayo. Tras dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC0-t) se redujeron en aproximadamente un 33 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. Puesto que la dosis se ajusta individualmente en función del control glucémico, este hecho posee relevancia clínica limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Linagliptina más metformina
Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas hasta un máximo de 13 semanas con la administración concomitante de linagliptina y metformina. La única interacción observada entre linagliptina y metformina fue una reducción del aumento de peso corporal. No se observó ninguna toxicidad adicional provocada por linagliptina y metformina a niveles de exposición de AUC hasta 2 y 23 veces la exposición humana, respectivamente.

Un estudio de desarrollo embriofetal en ratas gestantes no indicó un efecto teratogénico atribuido a la administración concomitante de linagliptina y metformina a niveles de exposición de AUC de hasta 4 y 30 veces la exposición humana, respectivamente.

Linagliptina
A dosis repetidas de linagliptina de más de 300 veces la exposición humana, los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal.
En ratas, se observaron efectos en los órganos reproductores, el tiroides y los órganos linfoides a más de 1.500 veces la exposición humana. En perros, se observaron reacciones seudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. En macacos de Java, el hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 450 veces la exposición humana. A

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

más de 100 veces la exposición humana, el resultado más frecuente en estos monos fue irritación de estómago.

Linagliptina y su principal metabolito no mostraron potencial genotóxico.
Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas ni en ratones macho. No se considera que una incidencia significativamente mayor de linfomas malignos solo en ratones hembra a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) sea relevante para los humanos (explicación: incidencia no relacionada con el tratamiento pero causada por una incidencia basal altamente variable). Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación con la carcinogénesis en humanos.

El NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y la teratogénesis en ratas se estableció en > 900 veces la exposición humana. El NOAEL para la toxicidad materna, embriofetal y sobre la descendencia en ratas fue de 49 veces la exposición humana. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a > 1.000 veces la exposición humana. Se obtuvo un NOAEL de 78 veces la exposición humana para la toxicidad embriofetal en conejos, y para la toxicidad materna el NOAEL fue de 2,1 veces la exposición humana. Por tanto, se considera poco probable que linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas.

Metformina
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Copovidona
Almidón de maíz
Carbonato de sodio anhidro (E500)
Crospovidona Tipo A (E1202)
Estearato de magnesio (E470b)
Sílice coloidal anhidra (E551)

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cubierta pelicular
Hipromelosa 2910, 5mPas (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Propilenglicol (E1520)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cubierta pelicular
Hipromelosa 2910, 5mPas (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Propilenglicol (E1520)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Linagliptina/Metformina Stada se presenta en envases blíster o frasco.

Blísteres:
Cada envase de Linagliptina/Metformina Stada contiene 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 y 120 comprimidos y envases múltiples que contienen 120 (2 packs de 60), 180 (2 packs de 90), 180 (3 packs de 60) y 200 (2 packs de 100) de comprimidos recubiertos con película en blísteres Aluminio-OPA/Alu/PVC.

Cada envase de Linagliptina/Metformina Stada contiene 10x1, 14 x1, 28 x1, 30 x1, 56 x1, 60 x1, 84 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 y 120 x1 comprimidos y envases múltiples que contienen 120 (2 packs de 60 x1), 180 (2 packs de 90 x1), 180 (3 packs de 60 x1) y 200 (2 packs de 100 x1) de comprimidos recubiertos con película en blísteres Aluminio-OPA/Alu/PVC unidosis perforados.

Frascos:
Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante de gel de sílice, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños. Envases de 60 y 180 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG, NºReg.: 89.684
Linagliptina/Metformina Stada 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG, NºReg.: 89.683

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios