

TRAYENTA[®]

linagliptina

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

5 mg

**Trayenta[®]
linagliptina****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de TRAYENTA contém 5 mg de linagliptina.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, amido, copovidona, estearato de magnésio, Opadry[®] rosa (hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol, óxido de ferro vermelho).

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TRAYENTA é indicado para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2, para melhorar o controle glicêmico (nível sanguíneo de açúcar) em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado sozinho ou associado à metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina (com ou sem metformina), metformina mais sulfonilureias ou metformina mais inibidores de SGLT-2.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TRAYENTA atua no tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 fazendo o pâncreas produzir maior quantidade de insulina e menor quantidade do hormônio glucagon, ajudando assim a controlar o seu nível de açúcar no sangue. TRAYENTA é um medicamento que inibe a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), responsável pela inativação dos hormônios incretínicos, como o peptídeo glucagon semelhante 1 (GLP-1). O GLP-1 é liberado pelo intestino após ingestão de alimentos e estimula a secreção de insulina pelo pâncreas. Assim, ao inibir a DPP-4, TRAYENTA permite que o hormônio GLP-1 atue por mais tempo, liberando insulina conforme necessidade de seu organismo.

Seu médico prescreverá TRAYENTA tanto sozinho quanto em combinação a outro antidiabético, se necessário.

É importante que você continue a seguir a dieta e/ou os exercícios indicados enquanto estiver em tratamento com TRAYENTA.

Após administração oral, com ou sem alimentos, TRAYENTA é rapidamente absorvido e chega à corrente sanguínea, atingindo o pico de maior concentração no sangue 1,5 horas após tomada da dose.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar TRAYENTA se tiver alergia à linagliptina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

TRAYENTA não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 (ou seja, se seu corpo não produz insulina) nem para o tratamento de uma condição chamada cetoacidose diabética.

Se houver suspeita de inflamação aguda do pâncreas, deve-se descontinuar o uso de TRAYENTA.

Pacientes que usaram linagliptina sozinha tiveram número de episódios de hipoglicemia (queda nos níveis de açúcar no sangue) similar a pacientes que usaram placebo.

Em estudos clínicos nos quais os pacientes usaram linagliptina associada a agentes que tem baixo risco de causar hipoglicemia (por exemplo, metformina, tiazolidinedionas), o número de episódios de hipoglicemia relatados com linagliptina foi similar ao número de episódios nos pacientes que tomaram placebo.

Insulina e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, é preciso ter cuidado ao tomar linagliptina em associação a insulina ou sulfonilureia. Pode ser necessário reduzir a dose da insulina ou da sulfonilureia.

Se houver suspeita de penfigoide bolhoso (bolhas grandes e muito firmes e que demoram muitos dias para se romper), deve-se descontinuar o uso de TRAYENTA.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

TRAYENTA PACIENTE

Gravidez e Amamentação

O uso de TRAYENTA não é recomendado durante a gravidez, por não haver estudos suficientes com essa população. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais têm mostrado excreção da linagliptina no leite. Não se sabe se TRAYENTA é excretado no leite humano. É necessário ter precaução ao administrar TRAYENTA a mulheres que estão amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas

Você deve informar ao seu médico sobre todos os medicamentos que está usando. Você não deve começar a tomar nenhum medicamento sem conversar com seu médico.

Nenhuma interação clinicamente significativa que necessite ajuste de dose foi observada em diversos estudos realizados. A administração concomitante de linagliptina com vários medicamentos comumente utilizados por diabéticos e com problemas cardíacos (metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina) e também com contraceptivos orais não causou efeito relevante sobre a absorção e concentração sanguínea de nenhum dos medicamentos. O ritonavir é um medicamento antirretroviral utilizado para tratamento de infecção pelo vírus HIV e é conhecido por ser um potente inibidor da isozima CYP3A4 e da glicoproteína-P (proteínas do fígado e intestino que são responsáveis por metabolizar e transportar diversas substâncias). Administração concomitante de linagliptina e ritonavir não causou alterações farmacocinéticas clinicamente relevantes, e por isso, não são esperadas interações medicamentosas com outros medicamentos que também inibem estes sistemas, e um ajuste de dose não seria requerido. A rifampicina é um medicamento antibacteriano potente indutor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4. Estudos de administração múltipla de linagliptina com rifampicina mostraram uma diminuição na concentração sanguínea de linagliptina e redução da inibição da DPP-4 em 30% nos menores níveis de concentração de linagliptina. Assim sendo, espera-se que a linagliptina em combinação com indutores fortes da glicoproteína-P seja clinicamente eficaz, embora a eficácia plena possa não ser atingida.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de aproximadamente 30%. Como a administração concomitante de uma refeição rica em gorduras com linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a sua concentração sanguínea, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido revestido de TRAYENTA é vermelho claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas e com o símbolo da empresa **Boehringer Ingelheim** em uma face e **D5** na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O comprimido de TRAYENTA deve ser ingerido por via oral. A dose recomendada é um comprimido de 5 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal, disfunção hepática e idosos. A experiência com doentes com mais de 80 anos é limitada, consequentemente, estes doentes devem ser tratados com cuidado. Não é indicado para uso em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia nessa população.

Insulina e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, é preciso ter cuidado ao tomar linagliptina em associação a insulina ou sulfonilureia. Pode ser necessário reduzir a dose da insulina ou da sulfonilureia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

TRAYENTA PACIENTE

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que você se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A linagliptina foi estudada para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 tanto sozinha quanto em combinação a outros antidiabéticos. As reações adversas relatadas abaixo são apresentadas de acordo com a frequência. Foram reportadas reações adversas em pacientes que receberam TRAYENTA 5 mg diariamente como monoterapia ou como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização.

- **Reações muito comuns** (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoglicemia (queda dos níveis de açúcar no sangue), quando usada em combinação com metformina e sulfonilureia.
- **Reações comuns** (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): lipase aumentada (enzima que pode ser verificada em exame de sangue para diagnosticar alguma alteração no pâncreas), aumento de peso (quando usada em combinação com pioglitazona).
- **Reações incomuns** (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): nasofaringite (infecção de vias aéreas superiores - nariz e faringe), hipersensibilidade (alergia), tosse, pancreatite (inflamação no pâncreas), constipação (quando usada em combinação com insulina), rash (vermelhidão), amilase aumentada (enzima que pode ser verificada em exame de sangue para diagnosticar alguma alteração no pâncreas).
- **Reações raras** (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): angioedema (inchaço da língua, lábios e garganta), urticária (placas avermelhadas e elevadas na pele, geralmente com coceira), ulceração da boca (feridas na boca), penfigoide bolhoso (bolhas grandes e muito firmes e que demoram muitos dias para se romper).
- **Reações com frequência desconhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): hipertrigliceridemia (aumento dos níveis de triglicérides no sangue), quando usada em combinação com sulfonilureia; hiperlipidemia (aumento dos níveis de gordura no sangue - colesterol e triglicérides), quando usada em combinação com pioglitazona.

O evento adverso mais frequentemente relatado foi a queda dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia), observada sob a combinação tripla linagliptina mais metformina mais sulfonilureia, 22,9% comparada a 14,8% de ocorrência em pacientes que usaram placebo.

Os episódios de hipoglicemia nos estudos controlados por placebo foram leves, moderados ou graves.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Durante os estudos clínicos em indivíduos saudáveis, doses únicas de até 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 vezes a dose recomendada) foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 600 mg em humanos.

Na eventualidade de uma superdose, você deve procurar auxílio médico imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0167

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo - CRF-SP 22440

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

Indústria Brasileira

TRAYENTA PACIENTE

Fabricado por:

West-Ward Columbus Inc.
Columbus, Estados Unidos da América

Venda sob prescrição médica



20190425
C19-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0275788/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0275788/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
22/05/2014	0530611/14-6	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	21/05/2014	0403000/14-1	10143- MEDICAMENTO NOVO- Inclusão de local de embalagem primária	21/05/2014	Dizeres Legais – local de embalagem.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/12/2014	1150404/14-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	-----	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais – Importado e embalado.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
06/11/2015	0969749/15-7	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/11/2015	0969749/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/11/2015	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

Histórico de Alteração da Bula

12/02/2016	1261713/16-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	12/02/2016	1261713/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	12/02/2016	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
18/08/2016	2198275/16-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/08/2016	2198275/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/08/2016	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
19/12/2016	2618929/16-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	07/12/2016	2573750/16-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	07/12/2016	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/01/2017	0118593/17-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	28/02/2014	0162796/14-1	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	26/12/2016	Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
10/10/2018	0987461/18-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	01/04/2016	1454522/16-2	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/09/2018	Para que este medicamento é indicado?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM

Histórico de Alteração da Bula

									REV CT BL AL/AL X 30
29/03/2019	0285502/19-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	29/03/2019	0285502/19-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	29/03/2019	Dizeres legais: Responsável técnico	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
03/06/2019	0492348/19-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	03/06/2019	0492348/19-1	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	0492348191	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
13/06/2019	-	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	13/06/2019	-	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	-	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

TRAYENTA[®]

linagliptina

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

5 mg

**Trayenta[®]
linagliptina****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de TRAYENTA contém 5 mg de linagliptina.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, amido, copovidona, estearato de magnésio, Opadry[®] rosa (hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol, óxido de ferro vermelho).

1. INDICAÇÕES

TRAYENTA é indicado para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação a metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina (com ou sem metformina), metformina mais sulfonilureias ou metformina mais inibidores de SGLT-2.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos Clínicos****Monoterapia com linagliptina**

A eficácia e segurança da linagliptina em monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo, de 24 semanas de duração. O tratamento com linagliptina 5 mg uma vez ao dia mostrou uma melhora significativa na HbA1c (hemoglobina glicada) (alteração de -0,69% em comparação com o placebo), em pacientes com HbA1c basal de aproximadamente 8%.

A linagliptina também demonstrou melhoras significativas na glicemia de jejum (alteração de -23,3 mg/dL em comparação ao placebo), na glicemia pós-prandial de 2 horas e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c <7,0%, em comparação com o placebo.

A melhora na HbA1c não foi afetada pelo sexo, idade, raça, IMC basal, presença de síndrome metabólica ou índice padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). O tratamento diário com linagliptina 5 mg melhorou significativamente os marcadores intermediários da função da célula beta, incluindo HOMA (Modelo de Avaliação de Homeostase), razão entre pró-insulina e insulina e avaliação da responsividade da célula beta ao teste de tolerância à refeição frequentemente realizado. A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.¹

Monoterapia com linagliptina para pacientes intolerantes à metformina

A eficácia e segurança da monoterapia com linagliptina foram também avaliadas em pacientes nos quais a terapia com metformina é inapropriada devido à intolerabilidade ou contra-indicação, em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 18 semanas de duração, prolongado por um período de segurança de 34 semanas (no qual os pacientes em uso de placebo passaram a usar glimepirida). A linagliptina levou a melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,60% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,09%. A alteração média da HbA1c em relação ao valor basal permaneceu constante com o uso da linagliptina a partir da 18ª semana até a 52ª semana. A linagliptina também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -20,5 mg/dL em comparação ao placebo), e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c <7,0%, em comparação ao placebo. A incidência observada de hipoglicemia nos pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo e foi menor do que a verificada com glimepirida durante o período de segurança. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos durante as 18 semanas controladas por placebo, e os pacientes tratados com glimepirida apresentaram um aumento do peso corporal ao longo do período de segurança.²

Dados de comparação entre a monoterapia com linagliptina durante 12 semanas e placebo, e dados de comparação entre a monoterapia com linagliptina durante 26 semanas e um inibidor da α -glicosidase (voglibose).

A eficácia e segurança da monoterapia com linagliptina foram também avaliadas em pacientes japoneses, em um estudo duplo-cego versus placebo com 12 semanas de duração, e outro estudo versus voglibose (inibidor da α -glicosidase) com 26 semanas de duração. A linagliptina (5 mg) levou a melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,87% em comparação ao placebo) após 12 semanas, a partir de uma HbA1c basal média de 8,0%. A linagliptina (5 mg) mostrou também fornecer

melhora significativa na HbA1c em comparação à voglibose (alteração de -0,32% em comparação à voglibose) após 26 semanas, a partir de uma HbA1c basal média de 8,0%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -19,7 mg/dL em comparação ao placebo e -6,9 mg/dL em comparação a voglibose) e uma maior proporção de pacientes atingiu o alvo de HbA1c <7,0%, em comparação a ambos, placebo e voglibose. A incidência observada de hipoglicemia nos pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo e com voglibose. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos linagliptina (5 mg) e placebo, após 12 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com linagliptina (5 mg) exibiram uma pequena redução média no peso corporal em relação ao basal (-0,16 kg) após 26 semanas, em comparação a uma redução média significativamente maior no peso corporal dos pacientes que receberam voglibose (-1,04 kg).³

Linagliptina como terapia associada à metformina

A eficácia e segurança da terapia com linagliptina em combinação com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina forneceu melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,64% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8%.

A linagliptina também mostrou melhoras significativas na glicemia de jejum (-21,1 mg/dL), glicemia pós-prandial de 2 horas (-67,1 mg/dL) em comparação ao placebo e uma maior proporção de pacientes atingiu o alvo de HbA1c <7,0% (28,3% com linagliptina versus 11,4% com placebo). A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁴

A eficácia e segurança de linagliptina associada à metformina foram avaliadas em um estudo de terapia inicial de desenho fatorial, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina 2,5 mg administrada duas vezes ao dia em combinação com metformina (500 mg ou 1000 mg duas vezes ao dia) proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com ambas as monoterapias (HbA1c basal média de 8,65%).

A diferença de tratamento média na HbA1c do valor basal até a semana 24 (última observação) entre a terapia de associação de linagliptina e metformina versus a monoterapia com metformina foi -0,51% (IC 95% -0,73, -0,30; p<0,0001) para linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg duas vezes ao dia comparada com metformina 1000 mg duas vezes ao dia e -0,58% (IC 95% -0,79, -0,36; p<0,0001) para linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg duas vezes ao dia comparado com metformina 500 mg duas vezes ao dia. A alteração média corrigida por placebo da HbA1c em relação ao basal para linagliptina 2,5/metformina 1000 mg duas vezes ao dia foi de 1,71%, o que levou à meta de HbA1c (<7,0%) em 53,6% dos pacientes (comparado a 30,7% na monoterapia com metformina 1000 mg duas vezes ao dia). Reduções médias na HbA1c em relação ao basal foram, em geral, maiores para pacientes com valores basais de HbA1c mais altos. Os efeitos nos lipídios plasmáticos foram, em geral, neutros. A redução do peso corporal com a combinação de linagliptina e metformina foi similar àquela observada com a metformina isolada ou placebo; não houve alteração em relação ao peso basal em pacientes com linagliptina isolada. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptina 2,5 mg mais metformina duas vezes ao dia 1,4%). Além disso, esse estudo incluiu pacientes (n=66) com hiperglicemia mais grave (HbA1c basal \geq 11%), que foram tratados de forma aberta com linagliptina 2,5 mg e metformina 1000 mg duas vezes ao dia. Neste grupo de pacientes, o valor basal médio de HbA1c foi 11,8% e a glicemia de jejum média foi 261,8 mg/dL. Uma redução média em relação ao basal de -3,74% na HbA1c (n=48) e de -81,2 mg/dL para glicemia de jejum (n=41) foi observada para pacientes que completaram o período de 24 semanas do estudo sem necessidade de terapia de resgate. Na análise da última observação incluindo todos os pacientes com medidas de desfecho primário (n=65) até a última observação “sem terapia de resgate”, as alterações em relação ao basal foram de -3,19% na HbA1c e -73,6 mg/dL na glicemia de jejum.⁵

A eficácia e segurança de linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia versus 5 mg uma vez ao dia em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico insatisfatório em monoterapia com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 12 semanas de duração. A linagliptina (2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg uma vez ao dia) adicionada à metformina proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com o placebo. A linagliptina 5 mg uma vez ao dia e 2,5 mg duas vezes ao dia proporcionaram reduções comparáveis (IC: -0,07; 0,19) e significativas na HbA1c de -0,80% (em relação do basal 7,98%), e -0,74 (em relação do basal 7,96%) em comparação ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em pacientes tratados com linagliptina foi similar ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁶

Linagliptina como terapia associada à sulfonilureia

A eficácia e segurança da terapia com linagliptina em combinação com sulfonilureia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 18 semanas de duração. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,47% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,6%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c <7,0%. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁷

Linagliptina como terapia associada à insulina

A eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg à terapia com insulina isolada ou em combinação com metformina e/ou pioglitazona foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A diferença média na HbA1c do basal até a semana 24 (última observação) entre os tratamentos com linagliptina e placebo foi de -0,65% (95% IC -0,74, -0,55; $p < 0,0001$), a partir de uma HbA1c basal média de 8,3%. Reduções na HbA1c basal média foram geralmente maiores em pacientes com valores mais altos de HbA1c basal média. A alteração na HbA1c basal média foi sustentada com o uso de linagliptina da semana 12 à semana 24. A linagliptina também mostrou melhoras significativas na glicemia de jejum de -11,25 mg/dL (95% IC -16,14, -6,36; $p < 0,0001$) em comparação ao placebo, e uma maior proporção de pacientes atingiram o alvo de HbA1c $< 7,0\%$ em comparação ao placebo. Isso foi atingido com uma dose estável de insulina. Após 24 semanas de tratamento, a dose média diária de insulina basal foi de 42 unidades em pacientes tratados com linagliptina e de 40 unidades em pacientes tratados com placebo. A alteração média do basal à semana 24 com relação à dose diária de insulina foi de 1,3 UI no grupo com placebo e de 0,6 UI no grupo com linagliptina. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Efeitos nos lipídeos plasmáticos foram neutros. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (22,2% linagliptina; 21,2% placebo).⁸

Linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia

Um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de linagliptina 5 mg em relação ao placebo em pacientes não suficientemente tratados com uma combinação de metformina com uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,62% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,14%.

A linagliptina também mostrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c $< 7,0\%$, e também na glicemia de jejum (-12,7 mg/dL), em comparação ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁹

Linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e empagliflozina

Em pacientes não controlados adequadamente com metformina e empagliflozina (10 mg ($n = 247$) ou 25 mg ($n = 217$)), tratamento de 24 semanas com terapia associada à linagliptina 5 mg mostrou reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal em -0,53% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,32% (IC 95% -0,25; -0,13) e -0,58% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28), respectivamente. Uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes com uma HbA1c basal $\geq 7,0\%$ e tratada com 5 mg de linagliptina alcançou um alvo de HbA1c $< 7\%$ em comparação ao placebo.

Nos subgrupos pré-especificados de pacientes com HbA1c basal maior ou igual a 8,5% ($n = 66$ e $n = 42$ pacientes tratados com metformina mais empagliflozina 10 mg ou 25 mg, respectivamente), reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal até 24 semanas em associação com linagliptina 5 mg foram de -0,97% ($p = 0,0875$, para a diferença da associação ao placebo) e de -1,16% ($p = 0,0046$ para a diferença da associação ao placebo), respectivamente.¹⁰

Linagliptina como terapia inicial em combinação com pioglitazona

Em um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, envolvendo terapia inicial com linagliptina 5 mg em combinação com pioglitazona (30 mg), a terapia inicial com linagliptina e pioglitazona mostrou melhora significativa na HbA1c em comparação com pioglitazona e placebo (-0,51%), a partir de uma HbA1c basal média de 8,6%. A combinação inicial de linagliptina e pioglitazona também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -14,2 mg/dL em comparação ao placebo), e uma maior proporção de pacientes eram suscetíveis de atingir a meta de HbA1c ($< 7\%$) e uma redução na HbA1c de $\geq 0,5\%$. O peso corporal aumentou significativamente mais com a terapia inicial com linagliptina e pioglitazona, em comparação com pioglitazona e placebo (1,1 kg).¹¹

Dados de 24 meses de linagliptina como terapia associada à metformina, em comparação à glibeprida

Em um estudo comparando a eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg ou glibeprida (um agente da classe das sulfonilureias) em pacientes com controle glicêmico inadequado em uso de metformina em monoterapia, a linagliptina foi similar à glibeprida na redução da HbA1c, com uma diferença média entre os tratamentos a partir do valor basal até 104 semanas de +0,20% na HbA1c para linagliptina, em comparação a glibeprida.

Neste estudo, a razão entre pró-insulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e liberação da insulina, mostrou uma melhora estatisticamente significativa com linagliptina, em comparação ao tratamento com glibeprida. A incidência de hipoglicemia no grupo com linagliptina (7,5%) foi significativamente mais baixa que aquela no grupo com glibeprida (36,1%). Os pacientes tratados com linagliptina exibiram uma redução média significativa no peso corporal, em comparação a um ganho de peso significativo nos pacientes que receberam glibeprida (-1,39 vs. +1,29 kg).¹²

Linagliptina como terapia associada a pacientes com disfunção renal grave, estudo de 12 semanas, controlado por placebo (terapia de base estável) e extensão de 40 semanas controlado por placebo (terapia de base ajustável)

A eficácia e segurança de linagliptina também foram avaliadas em pacientes diabéticos tipo 2 com disfunção renal grave em um estudo duplo-cego versus placebo com 12 semanas de duração, nas quais as terapias antidiabéticas de base foram mantidas estáveis. Os pacientes estavam com uma variedade de terapias de base, incluindo insulina, sulfonilureia, glinidas e pioglitazona. Houve um período de extensão de 40 semanas, nas quais ajustes nas doses dos antidiabéticos na terapia de base foram permitidos.

A linagliptina proporcionou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,59% em comparação ao placebo) em relação à HbA1c basal média de 8,2%. Uma proporção maior de pacientes alcançou o alvo de HbA1c < 7,0%, em comparação ao placebo. A diferença na HbA1c observada em relação ao placebo foi -0,72% após 52 semanas.

O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. A incidência de hipoglicemia observada nos pacientes tratados com linagliptina foi maior que para o placebo, devido a um maior número de eventos hipoglicêmicos assintomáticos. Este fato pode ser atribuído às terapias antidiabéticas de base (insulina e sulfonilureia ou glinidas). Não houve diferença entre os grupos com relação aos eventos hipoglicêmicos graves.¹³

Linagliptina como terapia associada a pacientes idosos (com idade superior a 70 anos) com diabetes tipo 2

A eficácia e a segurança da linagliptina em idosos (com idade superior a 70 anos) diabéticos tipo 2 foram avaliadas em um estudo duplo-cego *versus* placebo com 24 semanas de duração. Os pacientes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapia de base. As doses de medicamentos antidiabéticos de base ficaram estáveis durante as primeiras 12 semanas e após, ajustes foram permitidos. A linagliptina promoveu melhora significativa na HbA1c de -0,64% (95% IC - 0,81, -0,48; p<0,0001) em comparação com o placebo após 24 semanas, a partir de uma HbA1c basal de 7,8%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum de -20,7 mg/dL (95% IC -30,2, -11,2; p<0,0001) em comparação com o placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Taxas de hipoglicemia também foram comparáveis no caso de insulina associada ou não à metformina (13 de 35 pacientes, 37,1% tratados com linagliptina e 6 de 15 pacientes, 40,0% tratados com placebo). No entanto, no caso de sulfonilureia associada ou não à metformina, a hipoglicemia foi relatada em uma maior proporção de pacientes tratados com linagliptina (24 de 82 pacientes, 29,3%) em comparação com o placebo (7 de 42 pacientes, 16,7%). Não houve diferença no número de eventos hipoglicêmicos graves entre os grupos.¹⁴

Linagliptina e a associação inicial com linagliptina e metformina em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com hiperglicemia acentuada:

A eficácia e segurança da associação inicial de linagliptina 5 mg, uma vez por dia, e metformina, duas vezes ao dia (aumento gradual da dose nas primeiras 6 semanas até 1500 mg ou 2000 mg por dia), em comparação com linagliptina 5 mg uma vez ao dia foram avaliadas num estudo de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia acentuada (HbA1c basal 8,5-12,0%). Após 24 semanas tanto a linagliptina em monoterapia, bem como a associação de linagliptina e metformina reduziram significativamente a HbA1c em -2,0% e -2,8% respectivamente, a partir de uma HbA1c basal de 9,9% e 9,8%, respectivamente. A diferença entre os tratamentos, de -0,8% (95% IC - 1,1 até -0,5), mostrou superioridade para a associação inicial em relação à monoterapia (p <0,0001). Notavelmente, 40% e 61% dos pacientes em monoterapia e terapia associada alcançaram HbA1c <7,0%, respectivamente.¹⁵

Risco cardiovascular

O tratamento com linagliptina não foi associado a um aumento no risco cardiovascular em uma metanálise prospectiva de eventos cardiovasculares independentemente considerados, a partir de 19 estudos clínicos (com variação de 18 semanas a 24 meses de duração) envolvendo 9.459 pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

O desfecho primário (uma combinação de: ocorrência ou tempo para a primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável) não foi significativamente mais baixo para linagliptina versus comparadores ativos e placebo combinados [Razão de risco 0,78 (95% de intervalo de confiança 0,55; 1,12)]. No total, ocorreram 60 eventos primários com a linagliptina e 62 com os comparadores.¹⁵

Foi observada a ocorrência de eventos cardiovasculares a uma taxa similar entre a linagliptina e o placebo [Razão de risco 1,09 (95% de intervalo de confiança 0,68; 1,75)]. Em estudos controlados com placebo, no total ocorreram 43 eventos primários (1,03%) com a linagliptina e 29 (1,35%) com o placebo.¹⁶

Referências Bibliográficas

1. Del prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67.

2. Barnett AH, Patel S, Harper R, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1145-54.
3. Araki E, Kawamori R, Inagaki N, et al. Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):364-71.
4. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.
5. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):565-74.
6. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et al. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1465-74.
7. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2012;34(9):1909-19.e15.
8. Yki-järvinen H, Rosenstock J, Durán-garcía S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52 -week randomized, double-blind study. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3875-81.
9. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28(11):1352-61.
10. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab.* 2016. DOI: 10.1111/dom.12814.
11. Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(7):653-61.
12. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380(9840):475-83.
13. Von websky K, Reichetzeder C, Hoher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:681-94.
14. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9902):1413-23.
15. Ross SA, Caballero AE, Del prato S, et al. Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):136-44.
16. Johansen OE, Neubacher D, Von eynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), uma enzima que está envolvida na inativação dos hormônios incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo glucagon símile 1 e polipeptídeo insulínico dependente da glicose). Estes hormônios são rapidamente degradados pela enzima DPP-4. Ambos os hormônios incretinas estão envolvidos na regulação fisiológica da homeostase de glicose. As incretinas são secretadas em baixos níveis basais ao longo do dia e os níveis aumentam imediatamente após a ingestão de uma refeição. GLP-1 e GIP aumentam a biossíntese de insulina e a secreção das células beta pancreáticas, na presença de níveis sanguíneos normais e elevados de glicose. Além disso, o GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, resultando numa redução na produção hepática de glicose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz à enzima DPP-4 de maneira reversível e, dessa forma, leva a um aumento sustentado e um prolongamento dos níveis de incretina ativa. A linagliptina aumenta a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma dependente da glicose, resultando dessa maneira, em uma melhora global na homeostase glicêmica. A linagliptina se liga seletivamente à enzima DPP-4 e exibe uma seletividade >10.000 vezes versus as enzimas DPP-8 e DPP-9 in vitro.

Farmacocinética

A farmacocinética da linagliptina foi extensamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após administração oral de uma dose de 5 mg em voluntários saudáveis ou pacientes, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com o pico de concentração plasmática ($t_{\text{máx. mediano}}$) ocorrendo 1,5 horas após a dose.

As concentrações plasmáticas de linagliptina declinam pelo menos de maneira bifásica, com uma prolongada meia vida terminal (meia vida terminal para linagliptina maior que 100 horas), que está principalmente relacionada à forte e saturável ligação da linagliptina à enzima DPP-4 e não contribui para o acúmulo do fármaco. A meia vida efetiva para acumulação da linagliptina, conforme determinada a partir da administração oral de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina, é de, aproximadamente, 12 horas. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas após a terceira dose, em um regime de 5 mg de linagliptina uma vez ao dia. A ASC plasmática da linagliptina aumentou aproximadamente 33% após doses de 5 mg no estado de equilíbrio, em comparação à primeira dose. Os coeficientes intra e inter indivíduos de variação para a ASC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respectivamente). A ASC plasmática da linagliptina aumentou de uma maneira menor que proporcional à dose. A farmacocinética da linagliptina foi geralmente similar em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de, aproximadamente, 30%. A coadministração de refeição rica em gorduras com linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a sua farmacocinética, por isso a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos. Estudos *in vitro* indicaram que a linagliptina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da CYP3A4. O ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da CYP3A4, levou a um aumento de duas vezes na exposição (ASC) e a múltipla coadministração de linagliptina com rifampicina, um potente indutor da P-gp e da isozima CYP3A4, resultou em uma redução de cerca de 40% na ASC no estado de equilíbrio, presumivelmente por aumentar/reduzir a biodisponibilidade da linagliptina pela inibição/indução da glicoproteína-P.

Distribuição

Como resultado da ligação aos tecidos, o volume aparente médio de distribuição no estado de equilíbrio, após uma dose intravenosa única de 5 mg de linagliptina a indivíduos saudáveis, é de, aproximadamente, 1.110 litros; o que indica que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas plasmáticas é dependente da concentração, diminuindo de cerca de 99% a 1 nmol/L, para 75-89% a ≥ 30 nmol/L; o que reflete a saturação da ligação à DPP-4 com o aumento da concentração de linagliptina. Em concentrações elevadas, quando DPP-4 está completamente saturada, 70-80% da linagliptina está ligada a outras proteínas plasmáticas que não a DPP-4, conseqüentemente 20-30% está livre no plasma.

Metabolismo

Após uma dose oral de 10 mg de linagliptina [^{14}C], aproximadamente 5% da radioatividade foi excretada na urina. O metabolismo desempenha um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detectado, no estado de equilíbrio da linagliptina, um metabólito principal com uma exposição relativa de 13,3%; o qual mostrou estar farmacologicamente inativo e, dessa maneira, não contribuir para a atividade inibidora da DPP-4 plasmática exercida pela linagliptina.

Excreção

Após administração de uma dose oral de linagliptina [^{14}C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou urina (5%) em 4 dias da dose. A depuração renal no estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 70 mL/minuto.

Populações Especiais

Disfunção renal: um estudo dose múltipla, aberto, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em pacientes com vários graus de disfunção renal crônica em comparação a voluntários com função renal normal. O estudo incluiu pacientes com disfunção renal classificada de acordo com a depuração de creatinina como leve (50 a <80 mL/minuto), moderada (30 a <50 mL/minuto) e grave (<30 mL/minuto), bem como pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise. Além disso, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e disfunção renal grave (<30 mL/minuto) foram comparados a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal. A depuração de creatinina foi medida através da medida de depuração de creatinina em urina de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de Cockcroft-Gault:

$\text{CrCl} = [140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0,85 \text{ para pacientes do sexo feminino} \} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}]$.

Sob condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com disfunção renal leve foi comparável aquela nos indivíduos saudáveis. Na disfunção renal moderada, um aumento moderado na exposição, de cerca de 1,7 vezes, foi observado em comparação ao controle. A exposição em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com disfunção renal grave foi aumentada em cerca de 1,4 vezes comparada a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal.

A previsão da ASC da linagliptina no estado de equilíbrio, em pacientes com doença renal terminal, indicou exposição comparável àquela de pacientes com disfunção renal moderada ou grave. Além disso, não se espera que a linagliptina seja eliminada em grau terapêuticamente significativo por hemodiálise ou diálise peritoneal. Portanto, nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário em pacientes com qualquer grau de disfunção renal. Além disso, disfunção renal leve não teve efeito sobre a farmacocinética da linagliptina em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2, conforme avaliado pela análise farmacocinética populacional.

Disfunção hepática: em pacientes com disfunção hepática leve, moderada e grave (segundo a classificação de Child-Pugh), a ASC e C_{max} médias da linagliptina mostraram-se similares às das correspondentes controles saudáveis, após administração de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina. Nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário para pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave.

Índice de Massa Corporal (IMC): nenhum ajuste de dose é necessário com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e Fase II.

Gênero: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo dos indivíduos. O gênero não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II.

Pacientes idosos: nenhum ajuste de dose é requerido com base na idade, já que a idade não teve um impacto clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II. Indivíduos idosos (65 a 80 anos de idade) tiveram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis às de indivíduos mais jovens.

Pacientes pediátricos: ainda não foram realizados estudos caracterizando a farmacocinética da linagliptina em pacientes pediátricos.

Raça: nenhum ajuste de dose é necessário com base na raça. A raça não teve efeito óbvio sobre as concentrações plasmáticas de linagliptina com base em uma análise composta de dados farmacocinéticos disponíveis, incluindo pacientes de origem caucasiana, hispânica, afro-americana e asiática. Além disso, as características farmacocinéticas da linagliptina mostraram-se similares nos estudos de Fase I com voluntários saudáveis japoneses, chineses e caucasianos e com pacientes diabéticos tipo 2 afro-americanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRAYENTA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à linagliptina ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral: TRAYENTA não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite: houve relatos pós-comercialização de pancreatite aguda por pacientes que utilizaram a linagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se descontinuar o tratamento com TRAYENTA.

Hipoglicemia: a linagliptina isoladamente mostrou uma incidência de hipoglicemia comparável à de placebo.

Em estudos clínicos de linagliptina como parte de terapia combinada usando agentes que não são conhecidos por causar hipoglicemia (por exemplo, metformina, tiazolidinedionas), as taxas de hipoglicemia relatadas com linagliptina foram similares às taxas verificadas nos pacientes tomando placebo.

Insulinas e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando linagliptina for usada em combinação com insulina ou sulfonilureia. Uma redução na dose da insulina ou sulfonilureia pode ser considerada.

Penfigoide bolhoso: existem relatos pós-comercialização de penfigoide bolhoso em pacientes tomando linagliptina. Se houver suspeita de penfigoide bolhoso, TRAYENTA deve ser descontinuado.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: existem dados limitados sobre o uso de linagliptina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva.

Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de TRAYENTA durante a gravidez.

Lactação: dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais têm mostrado excreção da linagliptina/metabólitos no leite.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. É necessário ter precaução ao administrar TRAYENTA em mulheres que estão amamentando.

Fertilidade: nenhum estudo sobre o efeito exercido na fertilidade humana foi conduzido com a linagliptina. Nenhum efeito adverso sobre a fertilidade foi observado em animais até a dose mais elevada de 240 mg/kg/dia (aproximadamente 943 vezes a exposição humana, com base em comparações da ASC).

TRAYENTA está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacocinéticas

Avaliação in vitro das interações medicamentosas: a linagliptina é um competidor fraco e um inibidor baseado no mecanismo da isozima CYP3A4 com potência fraca a moderada, mas não inibe outras isozimas CYP. Esse fármaco não é um indutor de isozimas CYP.

A linagliptina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e inibe com baixa potência o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína P. Com base nesses resultados e nos estudos de interação medicamentosa in vivo, considera-se que a linagliptina tem pouca probabilidade de causar interações com outros substratos da P-gp.

Avaliação in vivo de interações medicamentosas: os dados clínicos descritos abaixo sugerem que o risco para interações clinicamente significativas devidas a medicamentos coadministrados é baixo. Nenhuma interação clinicamente significativa requerendo ajuste de dose foi observada. A linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina ou contraceptivos orais; fornecendo evidência in vivo de uma baixa propensão para causar interações medicamentosas com substratos das CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P e com transportadores catiônicos orgânicos (TCO).

Metformina: a coadministração de múltiplas doses supratrapêuticas de 10 mg de linagliptina uma vez ao dia, com doses de 850 mg três vezes ao dia de metformina, não alterou de forma clinicamente significativa a farmacocinética da linagliptina ou da metformina em voluntários saudáveis. Portanto, a linagliptina não é um inibidor do transporte mediado por TCO.

Sulfonilureias: a farmacocinética no estado de equilíbrio de 5 mg de linagliptina não foi alterada pela coadministração de uma dose única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) e doses orais múltiplas de 5 mg de linagliptina. Entretanto, houve uma redução clinicamente não relevante de 14% de AUC e C_{max} da glibenclamida. Como a glibenclamida é, primariamente, metabolizada pela isozima CYP2C9, estes dados também suportam a conclusão de que a linagliptina não é um inibidor da isozima CYP2C9. Interações clinicamente significativas não são esperadas com outras sulfonilureias (por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida) as quais, da mesma forma que a glibenclamida, são primariamente eliminadas pela CYP2C9.

Tiazolidinedionas: a coadministração de múltiplas doses diárias de 10 mg de linagliptina (supratrapêutica) com múltiplas doses diárias de 45 mg de pioglitazona, um substrato das isozimas CYP2C8 e CYP3A4, não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina ou da pioglitazona, ou sobre os metabólitos ativos da pioglitazona, indicando que a linagliptina não é um inibidor do metabolismo in vivo mediado pela isozima CYP2C8 e suportando a conclusão de que a inibição in vivo da isozima CYP3A4 pela linagliptina é desprezível.

Ritonavir: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética da linagliptina. A coadministração de uma dose oral única de 5 mg de linagliptina com múltiplas doses orais de 200 mg de ritonavir aumentou a AUC e a C_{max} da linagliptina em, aproximadamente, duas e três vezes, respectivamente. Simulações das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento na exposição não estaria associado a um maior acúmulo. Estas mudanças na farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes. Portanto, interações clinicamente relevantes não seriam esperadas com outros inibidores da glicoproteína-P/isozima CYP3A4 e um ajuste de dose não seria requerido.

Rifampicina: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de rifampicina, um potente indutor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética de 5 mg de linagliptina. A coadministração múltipla de linagliptina com rifampicina resultou em uma diminuição de 39,6% e 43,8% na AUC e C_{max} da linagliptina no estado de equilíbrio e numa

redução da inibição da DPP-4 de cerca de 30% no nível de vale. Assim sendo, espera-se que a linagliptina em combinação com indutores fortes da P-gp seja clinicamente eficaz, embora a eficácia plena possa não ser atingida.

Digoxina: a coadministração de múltiplas doses diárias de 5 mg de linagliptina com doses múltiplas de 0,25 mg de digoxina não teve efeito sobre a farmacocinética da digoxina em voluntários sadios. Portanto, a linagliptina não é um inibidor in vivo do transporte mediado pela glicoproteína-P.

Varfarina: doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina não alteraram a farmacocinética dos isômeros R(+) e S(-) da varfarina, um substrato da CYP2C9, mostrando que a linagliptina não é um inibidor da CYP2C9.

Sinvastatina: doses diárias múltiplas (supraterapêuticas) de 10 mg de linagliptina tiveram um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado de equilíbrio da sinvastatina, um substrato sensível da CYP3A4, em voluntários sadios. Após administração de 10 mg de linagliptina concomitantemente com 40 mg diários de sinvastatina por 6 dias, a ASC plasmática da sinvastatina foi aumentada em 34%, e a C_{max} plasmática em 10%. Portanto, a linagliptina é considerada como sendo um inibidor fraco do metabolismo mediado pela CYP3A4 e o ajuste de dose de substâncias metabolizadas pela CYP3A4, administradas concomitantemente, é considerado desnecessário.

Contraceptivos orais: a coadministração com 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio de levonorgestrel ou etinilestradiol.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de aproximadamente 30%. Como a coadministração de uma refeição rica em gorduras com linagliptina não exerceu efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido revestido de TRAYENTA é vermelho claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas e com o símbolo da empresa **Boehringer Ingelheim** em uma face e **D5** na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de TRAYENTA deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada é 1 comprimido de 5 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia.

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal, disfunção hepática e idosos. No entanto, a experiência clínica em doentes acima de 80 anos de idade é limitada e deve haver cautela no tratamento desta população. Não é indicado para uso em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia nessa população.

Insulinas e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando linagliptina for usada em combinação com insulina ou sulfonilureia. Uma redução na dose da insulina ou sulfonilureia pode ser considerada.

Esquecimento de dose

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da linagliptina foi avaliada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo que a maioria destes recebeu a dose alvo de 5 mg.

Na análise agrupada dos estudos controlados por placebo, a incidência global de eventos adversos nos pacientes tratados com placebo foi similar à da linagliptina 5 mg (63,4% versus 59,1%).

A descontinuação da terapia devido a efeitos adversos foi mais elevada nos pacientes que receberam placebo, em comparação àqueles que receberam linagliptina 5 mg (4,3% versus 3,4%).

Devido ao impacto da terapia de base sobre eventos adversos (por exemplo, sobre hipoglicemia), os eventos adversos foram analisados com base nos respectivos regimes de tratamento (monoterapia, associada à metformina, associada à tiazolidinediona (agente PPAR γ), associada à sulfonilureia, associada à metformina mais sulfonilureia, associada à insulina (com ou sem metformina) e associada à metformina mais inibidores de SGLT-2).

Os estudos controlados por placebo incluíram 28 estudos, nos quais a linagliptina foi administrada como:

- Monoterapia com duração de curto prazo de até 4 semanas;
- Monoterapia com duração ≥ 12 semanas;
- Associação à metformina;
- Terapia inicial em associação a pioglitazona;
- Associação à sulfonilureia;
- Associação à metformina + sulfonilureia;
- Associação à insulina (com ou sem metformina);
- Associação à metformina e empagliflozina.

O evento adverso mais frequentemente relatado foi hipoglicemia, observada sob a combinação tripla linagliptina mais metformina mais sulfonilureia: 22,9% vs. 14,8% (placebo).

Os episódios de hipoglicemia nos estudos controlados por placebo (10,9%; N=471) foram leves (80%; N=384), moderados (16,6%; N=78) ou graves (1,9%; N=9).

As reações adversas relatadas em pacientes que receberam 5 mg de linagliptina em estudos duplo-cegos como monoterapia, como terapia inicial em combinação e como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela a seguir.

Resumo tabulado das reações adversas

Tabela 1. Reações adversas relatadas em pacientes que receberam TRAYENTA 5 mg diariamente como monoterapia ou como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela a seguir.

Frequência	Reações adversas
Reações muito comuns ($\geq 1/10$)	Hipoglicemia (quando usada em combinação com metformina e sulfonilureia)
Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Lipase aumentada ² Aumento de peso (quando usada em combinação com pioglitazona)
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Nasofaringite Hipersensibilidade Tosse Pancreatite Constipação (quando usada em combinação com insulina) Rash ¹ Amilase aumentada
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Angioedema ¹ Urticaria ¹ Ulceração da boca ¹ Penfigoide bolhoso ¹
Reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)	Hipertrigliceridemia (quando usada em combinação com sulfonilureia) Hiperlipidemia (quando usada em combinação com pioglitazona)

¹ reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização.

² com base no aumento da lipase >3 vezes o limite superior normal observado em estudos clínicos.

TRAYENTA PROFISSIONAL

Atenção, esse produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: durante os estudos clínicos controlados em indivíduos sadios, doses únicas de até 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 vezes a dose recomendada) foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 600 mg em humanos.

Tratamento: na eventualidade de uma superdose, é recomendado empregar medidas usuais de suporte como remover o material não absorvido do trato gastrointestinal, empregar monitorização clínica e a instituição de terapia de suporte, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0367.0167

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo - CRF-SP 22440

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

Indústria Brasileira

Fabricado por:

West-Ward Columbus Inc.

Columbus, Estados Unidos da América

Venda sob prescrição médica



20190425

C19-02