



TRAYENTA DUO

(linagliptina + cloridrato de metformina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

2,5/500 mg

2,5/850 mg

2,5/1000 mg

TRAYENTA DUO PROFISSIONAL



TRAYENTA DUO

linagliptina + cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 2,5/500 mg e 2,5/1000 mg: embalagens com 60 comprimidos

Comprimidos revestidos de 2,5/850 mg: embalagens com 20 ou 60 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

TRAYENTA DUO 2,5/500 mg: cada comprimido revestido contém 2,5 mg de linagliptina e 500 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 390 mg de metformina). Excipientes: arginina, amido de milho, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, propilenoglicol, hipromelose e talco.

TRAYENTA DUO 2,5/850 mg: cada comprimido revestido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 663 mg de metformina). Excipientes: arginina, amido de milho, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e vermelho, propilenoglicol, hipromelose e talco.

TRAYENTA DUO 2,5/1000 mg: cada comprimido revestido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 780 mg de metformina). Excipientes: arginina, amido de milho, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol, hipromelose e talco.

1. INDICAÇÕES

TRAYENTA DUO é indicado como adjuvante da dieta e do exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), em que a dose máxima tolerada de metformina sozinha não proporciona um controle adequado ou em pacientes que já estão sendo tratados com a combinação linagliptina e metformina e apresentam controle adequado.

Pode ser utilizado em associação a sulfonilureia (como terapia de associação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico em pacientes em que as doses máximas toleradas de metformina e da sulfonilureia não proporcionam um controle glicêmico adequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Linagliptina como terapia associada à metformina

A eficácia e a segurança da terapia com linagliptina em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico insatisfatório em monoterapia com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina associada à metformina forneceu melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,64% em comparação a placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (GJ) de -21,1 mg/dL e na glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) de -67,1 mg/dL em comparação ao placebo, assim como levou uma maior proporção de pacientes a atingir uma HbA1c alvo <7,0%, (28,3% em linagliptina *versus* 11,4% em placebo). A incidência de hipoglicemia observada em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.¹

Em um estudo de terapia inicial controlado por placebo, de desenho fatorial, com 24 semanas de duração, 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, conforme resumido na tabela 1 (nível basal médio de HbA1c de 8,65%).

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos na visita final (estudo de 24 semanas) para grupos tratados com linagliptina e metformina isoladamente e em associação em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 não adequadamente controlados com dieta e exercícios

TRAYENTA DUO PROFISSIONAL



Boehringer
Ingelheim

	Placebo	Linagliptina 5 mg uma vez ao dia*	Metformina 500 mg duas vezes ao dia	Linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia* + Metformina 500 mg duas vezes ao dia	Metformina 1000 mg duas vezes ao dia	Linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia* + Metformina 1000 mg duas vezes ao dia
HbA1c (%)						
Número de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor basal (média)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC de 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 atingiram HbA1c <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacientes (%) que receberam medicação de resgate	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GJ (mg/dL)						
Número de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor basal (média)	203	195	191	199	191	196
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC de 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

* Dose diária total de linagliptina é equivalente a 5 mg.

Reduções médias na HbA1c em relação ao basal foram, em geral, maiores para pacientes com valores de HbA1c basais 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 para metformina isolada ou placebo; não houve alteração em relação ao basal para 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. Reduções médias em relação ao basal de -3,74% na HbA1c (n=48) e de -81,2 mg/dL na glicemia de jejum (n=41) foram observadas nos pacientes que completaram o período de 24 semanas do estudo sem necessidade de terapia de resgate (n=48). Na análise da última observação (LOCF) incluindo todos os pacientes com medidas de desfechos primários (n=65) até a última observação “sem terapia de resgate”, as alterações em relação ao basal foram -3,19% para HbA1c e -73,6 mg/dL para glicemia de jejum.²

A eficácia e a segurança da 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. Linagliptina (2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg uma vez ao dia) adicionada à metformina proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparada com o placebo. 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 de HbA1c de -0,80% (em relação do basal de 7,98%), e -0,74 (em relação do basal de 7,96%), comparada ao placebo, respectivamente.

A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi semelhante ao placebo (2,2% com linagliptina de 2,5 mg duas vezes ao dia, 0,9% com linagliptina de 5 mg uma vez ao dia e 2,3% com placebo). O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.³

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 da linagliptina 5 mg em relação a placebo, em pacientes não suficientemente controlados com uma associação de metformina mais uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,62% em comparação a placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,14%.

A linagliptina também demonstrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo uma HbA1c alvo de <7,0% (31,2% em linagliptina *versus* 9,2% em placebo) e também na glicemia de jejum com uma redução de -12,7 mg/dL em comparação a placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁴

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

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

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 glimepirida. A incidência de hipoglicemia no grupo com linagliptina (7,5%) foi significativamente mais baixa que aquela no grupo com glimepirida (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 glimepirida (-1,39 vs. + 1,29 kg).⁵

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 pacientes idosos (com idade superior a 70 anos) diabéticos tipo 2 foram avaliadas em um estudo duplo-cego com 24 semanas de duração. As doses dos medicamentos antidiabéticos utilizados como terapia de base foram mantidos estáveis durante as primeiras 12 semanas, e após este período permitiu-se ajustes das mesmas. Os pacientes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapia de base. 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. De forma geral, a incidência de hipoglicemia foi comparável entre a linagliptina (2 de 45 pacientes, 4,4%) e placebo (nenhum de 22 pacientes, 0%) com terapia de base de metformina isolada. As taxas de hipoglicemia também foram comparáveis na terapia de base de insulina com ou sem metformina (13 de 35 pacientes, 37,1% tratados com linagliptina, e 6 de 15 pacientes, 40,0% tratados com placebo). No entanto, em uma terapia de base de sulfonilureia com ou sem metformina, relatou-se hipoglicemia em uma proporção maior de pacientes tratados com linagliptina (24 de 82 pacientes, 29,3%) comparado ao placebo (7 de 42 pacientes, 16,7%). Não houve diferença nos eventos hipoglicêmicos graves entre a linagliptina e o placebo.⁶

Linagliptina e a associação inicial com linagliptina e metformina (como combinação livre) 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 / d), 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% CI - 1,1 até -0,5), mostrou superioridade para a associação em relação à monoterapia (p <0,0001).

Notavelmente, 40% e 61% dos pacientes em monoterapia e terapia associada alcançaram HbA1c <7,0%, respectivamente.⁸

Risco cardiovascular

O tratamento com linagliptina não foi associado a um aumento no risco cardiovascular em uma metanálise pré-especificada e prospectiva de eventos cardiovaseulares independentemente considerados, a partir de 17 estudos clínicos de fase III envolvendo 9.462 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.

Foi observada a ocorrência de eventos cardiovaseulares 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.⁷

Bioequivalência

Os estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis demonstraram que os comprimidos de associação de TRAYENTA DUO (linagliptina/cloridrato de metformina) são bioequivalentes à coadministração de linagliptina e cloridrato de metformina como comprimidos individuais.

A administração dos comprimidos de TRAYENTA DUO 2,5/1000 mg com alimento não resultou em alteração na exposição geral de linagliptina. Com metformina, não houve alteração na ASC (área sob a curva ou *AUC*), no entanto, o pico médio de concentração sérica de metformina foi reduzido em 18% quando administrada com alimento. Foi observado atraso no tempo para atingir o pico médio de concentrações séricas em 2 horas para metformina em condições com alimento. Essas alterações não parecem ser clinicamente significativas.

1. Tamminen I, Revollo I, Friedrich C, Taskinen MR, Kubiak R. A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy.”
2. Tausend S, Jones R, Friedrich C, Zander K. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5mg + metformin 500mg, or of linagliptin 2.5mg + metformin 1000mg.
3. Rafeiro E, Whiting G, Toorawa R, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group efficacy and safety study of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control.
4. Owens DR, Swallow R, Jones P, Parameswaran A, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally, once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite therapy of metformin in combination with a sulphonylurea.
5. Uhlig-Laske B, Jordan D, Bhattacharya S, Friedrich C, Gallwitz B. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaem (interim).
6. Huisman H, Kindgdom W, Jones R, Glund S. A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients (age >70 years) with insufficient glycaemic control (HbA1c ≥7.0%) despite metformin and/or sulphonylurea and/or insulin therapy.
7. Johansen OE, Neubacher D. A pre-specified meta-analysis to assess the cardiovascular risk during treatment with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control.
8. Weber-Born S, Bhandari A, Bispham P. Clinical-Overview-Statement Trajenta. (U13-3654-01).

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 símila 1 e polipeptídeo insulinotrópico 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*.

O cloridrato de metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes, reduzindo a glicemia basal e pós-prandial. Ele não estimula a secreção de insulina e, portanto, tem baixo risco de causar hipoglicemias.

O cloridrato de metformina pode agir por meio de 3 mecanismos:

- (1) reduzindo a produção hepática de glicose, por inibição da gliconeogênese e glicogenólise
- (2) aumentando a sensibilidade à insulina no músculo, melhorando a captação e a utilização periférica de glicose
- (3) retardando a absorção intestinal de glicose.

O cloridrato de metformina estimula a síntese intracelular de glicogênio, agindo na enzima glicogênio sintase. Também aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de membrana de glicose (GLUTs) conhecidos até o momento.

Em humanos, independentemente de sua ação sobre a glicemia, o cloridrato de metformina apresenta efeitos favoráveis sobre o metabolismo de lipídeos. Isto foi demonstrado em doses terapêuticas nos estudos clínicos controlados de médio e longo prazo: o cloridrato de metformina reduz os níveis de colesterol total, colesterol LDL e de triglicérides.

Farmacocinética

As seguintes informações refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de TRAYENTA DUO.

Linagliptina

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

As concentrações plasmáticas de linagliptina declinam pelo menos de maneirabifásica, 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 e 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 isozima CYP3A4. Ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, levou a um aumento de duas vezes na exposição (ASC) e a múltipla coadministração de linagliptina com rifampicina, um potente induzor 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 \geq 30 nmol/L; o que reflete a saturação da ligação à enzima DPP-4 com o aumento da concentração de linagliptina. Em concentrações elevadas, quando a enzima DPP-4 está completamente saturada, 70-80% da linagliptina está ligada a outras proteínas plasmáticas que não a DPP-4, consequentemente 30-20% está livre no plasma.

Metabolismo: após uma dose oral de 10 mg de linagliptina [¹⁴C], aproximadamente 5% da radiatividade 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 ser 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 [¹⁴C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 85% da radiatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou urina (5%) após 4 dias da dose. A depuração renal no estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 70 mL/minuto.

Populações Especiais

Insuficiência renal: um estudo dose múltipla, aberto, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em pacientes com vários graus de insuficiência renal crônica em comparação a voluntários com função renal normal. O estudo incluiu pacientes com insuficiência 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 insuficiência 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 creatinina em urina de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de *Cockcroft-Gault*:

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

Sob condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com insuficiência renal leve foi comparável àquela nos indivíduos saudáveis. Na insuficiência 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 insuficiência renal grave foi aumentada em cerca de 1,4 vezes comparada a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 com função renal normal. O previsão da ASC da linagliptina no estado de equilíbrio, em pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise, indicou exposição comparável àquela de pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. Além disso, não se espera que a linagliptina seja eliminada em grau terapeuticamente significativo por hemodiálise ou diálise peritoneal. Portanto, nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Além disso, insuficiência renal leve não teve efeito sobre a farmacocinética da linagliptina em pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2, conforme avaliado pela análise farmacocinética populacional.

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

Sexo: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo. O sexo 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.

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.

Crianças: 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.

Metformina

Absorção: após uma dose oral de metformina, T_{max} foi atingido em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500mg ou 850mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em voluntários saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após a administração oral, a absorção de cloridrato de metformina é saturável e incompleta. É assumido que a farmacocinética da absorção do cloridrato de metformina não seja linear.

Nas doses e esquemas de administração de dose recomendadas de cloridrato de metformina, as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menores que 1 micrograma/mL. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos (C_{max}) de cloridrato de metformina não ultrapassaram 5 microgramas/mL, mesmo nas doses máximas.

O alimento reduz a extensão e atrasa ligeiramente a absorção de cloridrato de metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observada uma diminuição de 40% do pico de concentração plasmática, uma redução de 25% na ASC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos do tempo até o pico de concentração plasmática. A relevância clínica dessas reduções é desconhecida.

Distribuição: a ligação à proteína plasmática é insignificante. O cloridrato de metformina se distribui nos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor do que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. As hemácias, mais provavelmente, representam um compartimento secundário de distribuição. O volume médio de distribuição (Vd) variou entre 63-276L.

Metabolismo: o cloridrato de metformina é excretado inalterado na urina. Não foram identificados metabólitos em humanos.

Eliminação: a depuração renal de cloridrato de metformina é > 400 mL/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas.

Se houver comprometimento na função renal, a depuração renal é reduzida proporcionalmente à creatinina e, portanto, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando a níveis elevados de cloridrato de metformina no plasma.

Populações especiais: Pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de metformina de 500 mg, os pacientes pediátricos demonstraram um perfil farmacocinético semelhante ao observado em adultos saudáveis.

Estudo de doses múltiplas: Os dados estão restritos a um estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes ao dia por 7 dias em pacientes pediátricos, o pico de concentração plasmática (C_{max}) e a exposição sistêmica (ASC0-t) foram reduzidos em aproximadamente 33% e 40%, respectivamente, em comparação aos adultos diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes ao dia, por 14 dias. Como a dose é individualmente titulada com base no controle glicêmico, estas observações são de relevância clínica limitada.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à linagliptina e/ou ao cloridrato de metformina, ou aos excipientes da fórmula;
- Cetoacidose diabética;
- Pré-coma diabético;
- Insuficiência ou redução da função renal (depuração de creatinina < 60 mL/min);
- Condições agudas com o potencial de alterar a função renal, como: desidratação, infecção grave, choque, administração intravascular de agentes de contraste à base de iodo (ver seção Advertências e precauções especiais);
- Doença aguda ou crônica que pode causar hipóxia tecidual, como: insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto do miocárdio recente, choque;
- Insuficiência hepática;
- Intoxicação aguda por álcool;
- Alcoolismo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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 DUO.

Linagliptina sozinha mostrou uma incidência de hipoglicemia comparável à de placebo.

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

Sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando TRAYENTA DUO for usado em combinação com sulfonilureia. Uma redução na dose da sulfonilureia pode ser considerada.

A metformina isolada não causa hipoglicemia sob as circunstâncias normais de uso, porém pode ocorrer quando a ingestão calórica for deficiente, quando o exercício físico extenuante não for compensado por suplementação calórica ou durante uso concomitante com outros agentes hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou etanol.

Acidose lática

A acidose lática é uma complicação metabólica muito rara, porém séria (alta mortalidade na ausência de tratamento imediato), que pode ocorrer devido ao acúmulo de cloridrato de metformina. Casos relatados de acidose lática em pacientes tratados com cloridrato de metformina ocorreram principalmente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose lática pode e deve ser reduzida avaliando também outros fatores de risco associados, como diabetes com controle inadequado, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipoxia.

Diagnóstico: O risco de acidose lática deve ser considerado no caso de sinais inespecíficos, como cãimbras musculares com transtornos digestivos, como dor abdominal e astenia grave.

A acidose lática é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida por coma. Os achados de diagnósticos laboratoriais são pH sanguíneo reduzido, níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/L e aumento no intervalo aniónico e na razão lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose metabólica, o cloridrato de metformina deve ser descontinuado e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado.

Função renal:

Como o cloridrato de metformina é excretado pelos rins, os níveis séricos de creatinina devem ser determinados antes de iniciar o tratamento e monitorados regularmente em seguida:

- Pelo menos anualmente em pacientes com função renal normal
- Pelo menos duas a quatro vezes por ano em pacientes com níveis séricos de creatinina no limite superior da normalidade e em pacientes idosos

A função renal reduzida em pacientes idosos é frequente e assintomática. Deve ser dada cautela especial em situações em que a função renal pode estar comprometida, por exemplo, ao iniciar terapia com anti-hipertensivos ou diuréticos e ao iniciar a terapia com medicamentos antiinflamatórios não esteroidais.

Administração de agentes de contraste à base de iodo

Como a administração intravascular de materiais de contraste à base de iodo em estudos radiológicos pode levar à insuficiência renal, cloridrato de metformina deve ser descontinuado antes ou no momento do exame e não deve ser reinstituído até 48 horas após o exame, somente após reavaliação da função renal e se esta estiver normal (ver seção Interações).

Cirurgia

O cloridrato de metformina deve ser descontinuado 48 horas antes de cirurgias eletivas com anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia não pode ser reiniciada antes de 48 horas após a cirurgia ou reinício da alimentação e somente se a função renal normal for estabelecida.

O uso de TRAYENTA DUO em combinação com insulina não foi adequadamente estudado.

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas conduzidos com TRAYENTA DUO ou seus componentes individuais. Estudos não clínicos sobre a reprodução em ratas prenhas, conduzidos com os produtos combinados em TRAYENTA DUO, não indicaram efeito teratogênico atribuível à coadministração de linagliptina e metformina.

Existem dados limitados sobre o uso de linagliptina em mulheres grávidas. Estudos pré-clínicos não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva.

Existem dados limitados sobre o uso de metformina em mulheres grávidas. A metformina, em dose de 200 mg/kg/dia, o equivalente a 4 vezes a exposição em humanos, não foi teratogênica em ratas. Em doses maiores (500 e 1000 mg/kg/dia, equivalente a 11 e 23 vezes a exposição em humanos), observou-se teratogenicidade da metformina em ratas.

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

Quando a paciente planejar engravidar e durante a gravidez, o diabetes não deve ser tratado com TRAYENTA DUO, e deve-se utilizar insulina para manter o nível glicêmico o mais próximo possível do normal de modo a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis glicêmicos anormais.

Nenhum estudo com animais lactantes foi conduzido com a associação de metformina e linagliptina. Estudos pré-clínicos com os princípios ativos individuais mostraram excreção tanto de metformina quanto de linagliptina no leite de ratas lactantes. A metformina é excretada com o leite em humanos. Não se sabe se a linagliptina é excretada no leite humano. TRAYENTA DUO não deve ser usado durante a amamentação.

Nenhum estudo sobre o efeito exercido na fertilidade humana foi conduzido com TRAYENTA DUO. Nenhum efeito adverso da linagliptina sobre a fertilidade foi observado em estudos pré-clínicos até a dose mais elevada testada de 240 mg/kg/dia (> 900 vezes a exposição humana).

TRAYENTA DUO 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

Geral

A coadministração de doses múltiplas de linagliptina (10 mg, uma vez ao dia) e metformina (850 mg, duas vezes ao dia) não alterou significativamente a farmacocinética de linagliptina ou metformina em voluntários saudáveis. Não foram realizados estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com TRAYENTA DUO; no entanto, esses estudos foram conduzidos com os fármacos individuais do medicamento: linagliptina e metformina.

Linagliptina

Avaliação *in vitro* das interações farmacológicas: 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 farmacológica *in vivo*, considera-se que a linagliptina tem pouca probabilidade de causar interações com outros substratos da P-gp.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: 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, simvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina ou contraceptivos orais; fornecendo evidência *in vivo* de uma baixa propensão para causar interações farmacológicas com substratos das isozimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P e com transportadores catiônicos orgânicos (TCO).

Metformina: a coadministração de múltiplas doses supraterapêuticas 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 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 não clinicamente 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. Interções 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 (supraterapêutica) 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 ASC 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 ASC e C_{max} da linagliptina no estado estável 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 isozima CYP2C9, mostrando que a linagliptina não é um inibidor da isozima CYP2C9.

Sinvastatina: doses diárias múltiplas (supraterapêuticas) de 10 mg de linagliptina tiveram um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado estável da sinvastatina, um substrato sensível da isozima 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 isozima CYP3A4 e o ajuste de dose de substâncias metabolizadas pela isozima CYP3A4, administradas concomitantemente, é considerado desnecessário.

Contraceptivos orais: a coadministração com 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado estável 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.

Metformina

Existe um risco aumentado de acidose láctica na intoxicação aguda com álcool (especialmente em casos de jejum, desnutrição ou insuficiência hepática) pela presença do fármaco metformina (ver seção Advertências e precauções especiais). O consumo de álcool e produtos medicinais contendo álcool deve ser evitado.

Os agentes catiônicos que são eliminados por secreção tubular renal (por exemplo, cimetidina) podem interagir com metformina ao competir pelos sistemas de transporte tubular renal. Um estudo conduzido em sete voluntários saudáveis normais mostrou que cimetidina, administrada em dose de 400 mg, duas vezes ao dia, aumentou a exposição sistêmica da metformina (ASC) em 50 % e a C_{max} em 81 %. Deste modo, deve ser considerado monitoramento criterioso do controle glicêmico, ajuste de dose dentro da posologia recomendada e alterações no tratamento do diabetes quando agentes catiônicos que são eliminados por secreção tubular renal forem coadministrados.

A administração intravascular de agentes de contraste à base de iodo em estudos radiológicos pode levar a insuficiência renal, resultando em acúmulo da metformina e um risco de acidose láctica. Deste modo, TRAYENTA DUO deve ser

descontinuado antes ou no momento do exame, não devendo ser reinstituído até 48 horas após o teste, e somente após reavaliação da função renal demonstrando normalidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da umidade. O prazo de validade é de 24 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 de TRAYENTA DUO 2,5mg/500 mg é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo **BI** em uma face e **D2/500** na outra.

O comprimido de TRAYENTA DUO 2,5mg/850 mg é laranja claro, oval, biconvexo, com o símbolo **BI** em uma face e **D2/850** na outra.

O comprimido de TRAYENTA DUO 2,5mg/1000 mg é rosa claro, oval, biconvexo, com o símbolo **BI** em uma face e **D2/1000** 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 DUO deve ser ingerido por via oral. A dose recomendada é 1 comprimido de 2,5/500 mg, 2,5/850 mg ou 2,5/1000 mg duas vezes ao dia.

A dose deve ser individualizada com base no atual regime do paciente, efetividade e tolerância. A dose diária máxima recomendada é de 5 mg de linagliptina e de 2000 mg de metformina.

Os comprimidos devem ser administrados com as refeições para reduzir os efeitos gastrointestinais indesejáveis associados à metformina.

Para pacientes com controle do diabetes inadequado na dose máxima tolerada de metformina em monoterapia:

Para pacientes não controlados adequadamente com metformina isolada, a dose inicial padrão de TRAYENTA DUO deve oferecer linagliptina na dose de 2,5 mg, duas vezes ao dia (dose diária total de 5 mg) mais a dose de metformina que já está sendo utilizada.

Para pacientes migrando da coadministração de linagliptina e metformina:

Para pacientes que estão migrando da coadministração de linagliptina e metformina para a associação de dose fixa, TRAYENTA DUO deve ser iniciado nas doses de linagliptina e metformina que já estão sendo utilizadas.

Para pacientes inadequadamente controlados com a terapia de associação dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia:

A dose de TRAYENTA DUO deve oferecer linagliptina na dose de 2,5 mg, duas vezes ao dia (dose diária total de 5 mg) e uma dose de metformina similar à dose que já está sendo utilizada. Quando TRAYENTA DUO é utilizado em associação com uma sulfonilureia, uma dose menor desta pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia (ver seção Advertência e precauções).

Para as diferentes doses de metformina, TRAYENTA DUO está disponível nas concentrações de 2,5 mg de linagliptina com 500 mg, 850 mg ou 1000 mg de cloridrato de metformina.

Insuficiência renal e hepática: TRAYENTA DUO é contraindicado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (*depuração* de creatinina < 60 mL/min) e em pacientes com insuficiência hepática devido à metformina.(ver seção Contraindicações).

Idosos: devem ter sua função renal monitorada regularmente, uma vez que a metformina é excretada pelos rins e pacientes idosos tem maior chance de ter função renal reduzida. (ver seção advertências e precauções especiais).

Crianças e adolescentes: TRAYENTA DUO não é recomendado para uso em crianças com idade abaixo de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.

Esquecimento de dose

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada ao mesmo tempo. Neste caso, a dose perdida deve ser pulada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de linagliptina de 2,5 mg duas vezes ao dia (ou 5 mg uma vez ao dia) mais metformina foi avaliada em mais de 3500 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. Nos estudos controlados por placebo, mais de 1300 pacientes foram tratados com a dose terapêutica de 2,5 mg de linagliptina duas vezes ao dia (ou 5 mg uma vez ao dia) em associação com metformina por ≥ 12/24 semanas.

Na análise agrupada dos estudos controlados por placebo, a incidência global de eventos adversos nos pacientes tratados com placebo e metformina foi comparável à da linagliptina de 2,5 mg e metformina (50,6% e 47,8%).

A descontinuação da terapia devido a efeitos adversos foi comparável nos pacientes que receberam placebo e metformina, em comparação àqueles tratados com linagliptina e metformina (2,6% e 2,3%).

Devido ao impacto da terapia de base sobre eventos adversos (por exemplo, sobre hipoglicemias), os eventos adversos foram analisados e são exibidos com base nos respectivos regimes de tratamento, na terapia de associação à metformina, e na terapia de associação à metformina mais sulfonilureia.

Os estudos controlados por placebo incluíram 14 estudos, nos quais linagliptina foi administrada em associação com metformina e 1 estudo em que a linagliptina foi administrada em associação com metformina + sulfonilureia.

Reações adversas classificadas pelos termos preferidos SOC* e MedDRA** são apresentados por frequência:

*SOC = *System Organ Class*

**MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

Tabela 2 Reações adversas relatadas em pacientes que receberam linagliptina + metformina como uma associação de doses fixas (análise agrupada de estudos controlados por placebo)

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):	nasofaringite* tosse* diminuição do apetite ** diarreia ** náusea ** vômito ** prurido **
Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000):	hipersensibilidade*
Reação com frequência desconhecida:	pancreatite*

* efeitos indesejáveis também relatados em pacientes tratados com monoterapia com linagliptina

** efeitos indesejáveis também relatados em pacientes que receberam monoterapia com metformina

Distúrbios gastrointestinais, como dor abdominal (consulte a tabela 2), náusea, vômitos, diarreia e diminuição do apetite (consulte a tabela 1) ocorrem mais frequentemente durante o início da terapia com cloridrato de metformina e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Para prevenção, recomenda-se que TRAYENTA DUO seja tomado em 2 doses diárias durante ou após as refeições.

Em estudos controlados por placebo, a reação adversa relacionada ao tratamento mais frequentemente relatada com a administração de linagliptina+metformina foi diarreia (0,9%) com taxa comparavelmente baixa em relação à metformina+placebo (1,2%).

Reações adversas relatadas quando linagliptina e metformina foram associadas com sulfonilureia: quando linagliptina e metformina foram administradas em associação com uma sulfonilureia, a hipoglicemia foi o evento adverso mais comumente relatado (linagliptina mais metformina mais sulfonilureia 22,9% *versus* 14,8% no grupo placebo) e identificada como uma reação adversa adicional sob estas condições. Nenhum dos episódios hipoglicêmicos foi classificado como grave.

Informações adicionais sobre os componentes individuais

Os efeitos indesejáveis relatados anteriormente com um dos componentes individuais podem, potencialmente, ser efeitos indesejáveis com TRAYENTA DUO, mesmo se não forem observados em estudos clínicos com este produto.

TRAYENTA DUO PROFISSIONAL



Todos os efeitos indesejáveis relatados em pacientes que receberam monoterapia com linagliptina foram observados com TRAYENTA DUO e já estão incluídos nas reações adversas listadas na tabela 1 acima. As reações adversas à metformina já conhecidas e não observadas até então estão descritas abaixo.

Reações adversas relatadas em pacientes que receberam monoterapia com metformina: acidose láctica, redução da absorção de vitamina B12, alterações de paladar, dor abdominal, teste de função hepática anormal, hepatite, eritema e urticária

O tratamento de longo prazo com metformina tem sido associado com uma diminuição da absorção de vitamina B12 que pode, muito raramente, resultar em deficiência clinicamente significativa de vitamina B12 (por exemplo, anemia megaloblástica).

Distúrbios gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômitos, diarréia e diminuição do apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapia e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Para preveni-los, recomenda-se que o cloridrato de metformina seja tomado em 2 doses diárias durante ou após as refeições, se administradas como monoterapia.

Eventos adversos identificados após experiência pós-comercialização

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): *rash*

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): angioedema, urticária e ulceração de boca.

Atenção: este produto é um medicamento novo, 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 em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Durante os estudos clínicos controlados 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. A hipoglicemia não foi observada com doses de cloridrato de metformina de até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica nessas circunstâncias. A superdosagem de cloridrato de metformina ou riscos concomitantes pode levar a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica, devendo ser tratada no hospital.

Na eventualidade de uma superdose, é recomendado empregar medidas usuais de suporte como remover o material não absorvido do trato gastrintestinal, empregar monitorização clínica e a instituição de terapia de suporte, se necessário. O método mais eficaz de remover o lactato e o cloridrato de metformina é a hemodiálise.

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

MS – 1.0367.0170

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra - SP
CNPJ 60.831.658/0021-10
SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein, Alemanha

Venda sob prescrição médica



20141125C14-00

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
26/08/2013	0711422132	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2013	0711422132	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com atualização dos itens abaixo: Composição 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Comprimidos Revestidos: 2,5/500 mg 2,5/850 mg 2,5/1000 mg
23/12/2014	-----	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	Atualização dos itens abaixo: 2-Resultados de Eficácia 9-Reações Adversas	VPS	Comprimidos Revestidos: 2,5/500 mg 2,5/850 mg 2,5/1000 mg