

TRAYENTA

(linagliptina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

5 mg

TRAYENTA
linagliptina**APRESENTAÇÕES**

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

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 5 mg de linagliptina.

Excipientes: manitol, amido pregelatinizado, amido, copovidona, estearato de magnésio, Opadry® Rosa (hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol, óxido férrico 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 ou metformina mais sulfonilureias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**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 de avaliação 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, 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 a 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 na HbA1c (alteração de -0,60% em comparação a 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 a placebo), e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c <7,0%, em comparação a 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 a 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 a 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 a 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 a 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 a 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 a metformina foram avaliadas em um estudo de terapia combinada inicial do diabetes tipo 2 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 (HbA1c basal média de 8,65%). A diferença 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%) 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 HbA1c basal ≥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 a 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.⁵

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 a 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 a 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 alvo <7,0%, e também na glicemia de jejum (-12,7 mg/dL), em comparação a placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁶

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 a placebo), e uma maior proporção de pacientes teve probabilidade 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).⁷

Dados de 24 meses de linagliptina como terapia associada a metformina, em comparação a 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 a partir do valor basal até 104 semanas de +0,20% na HbA1c 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).⁸

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

A eficácia e segurança de linagliptina também foram avaliadas em pacientes diabéticos tipo 2 com insuficiência 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 antibióticos 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%. A proporção maior de pacientes alcançaram 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 aos antibióticos de base (insulina e sulfonilureia ou glinidas). Não houve diferença entre os grupos com relação aos eventos hipoglicêmicos graves.¹¹

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.¹³

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 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 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.⁹

1. Zander K, Bhattacharya S, Huisman H, Del Prato S, 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 drug naïve or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control.
2. Harper R, Toorawa R. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg), administered orally once daily for 18 weeks followed by a 34 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) in type 2 diabetic patients.
3. Kawamori K, Hayashi N, Sarashina A, Taniguchi A, Hata A. A double-blind phase III study to evaluate the efficacy of BI 1356 5 mg and 10 mg vs. placebo for 12 weeks and vs. voglibose 0.6 mg for 26 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control, followed by an extension study to 52 weeks to evaluate long-term safety.
4. 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.
5. Tausend S, Zander K, Jones R, Friedrich C. 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 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg, with the individual components of metformin (500 mg or 1000 mg, twice daily) and linagliptin (5 mg, once daily) over 24 weeks in drug naïve or previously treated (4 weeks washout and 2 weeks placebo run-in) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control. 14 September 2010. (1218.46) (U10-2372)
6. Elizabeth Rafeiro et al 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. (1218.62) (U11-3093-01)
7. Arvay L, Liu D, Friedrich C, Clements M. A Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 18 weeks in Type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control (HbA1c 7.0-10 percent) despite background.
8. 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.
9. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Revollo I, Friedrich C. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group 24 week study to assess the efficacy and safety of BI 1356 (5 mg) in combination with 30 mg pioglitazone (both administered orally once daily), compared to 30 mg pioglitazone plus placebo in drug naïve or previously treated Type 2 Diabetic patients with insufficient glycaemic control.
10. 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)
11. Newman J, DaSilva Marechal E, Friedrich C, Clements M. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 1356 (5 mg), compared to placebo as add on to pre-existing antidiabetic therapy (insulin or any combination with insulin; sulphonylurea or glinides as monotherapy; pioglitazone or any other antidiabetics, excluding only DPP-4 inhibitors other than BI 1356) over 52 weeks in type 2 diabetic patients with severe chronic renal impairment. (1218.43) (U10-3523-01).

12. 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.
13. 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 similar 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*.

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, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com o pico de concentração plasmática (t_{max} médio) ocorrendo 1,5 hora 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 AUC 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 AUC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respectivamente). A AUC 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 isozima CYP3A4. Ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, levou a um aumento de duas vezes na exposição (AUC) 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 AUC 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 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 [14 C], 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 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 radiatividade 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

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 depuração de creatinina em urina de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de *Cockcroft-Gault*:

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

Sob condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com insuficiência renal leve foi comparável aquela 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 AUC 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 AUC 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TRAYENTA 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.

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.

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

O uso de linagliptina 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

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.

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 a mulheres que estão amamentando.

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 AUC).

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

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, sinvastatina, 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 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 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 (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 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 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 de equilíbrio 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 AUC 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 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 de TRAYENTA é vermelho claro, redondo, biconvexo, com borda chanfrada e com o símbolo **BI** 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 5mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia.

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal, insuficiência hepática e idosos. Não é indicado para uso em pacientes pediátricos e adolescentes 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 no mesmo dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da linagliptina foi avaliada globalmente em 6.602 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, dos quais 5.955 pacientes receberam a dose de 5 mg.

Nos estudos controlados por placebo, 6.666 pacientes foram incluídos e 4.302 pacientes foram tratados com a dose terapêutica de 5 mg de linagliptina. Três mil novecentos e sessenta e quatro (3.964) pacientes foram expostos a 5 mg de linagliptina uma vez ao dia, por ≥ 12 semanas.

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 (63,1% versus 60,3%).

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

Devido ao impacto da terapia de base sobre eventos adversos (por exemplo, sobre hipoglicemia), os eventos adversos foram analisados e são exibidos com base nos respectivos regimes de tratamento [monoterapia, associada à metformina, associada à tiazolidinediona (agente *PPAR γ* (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), associada à sulfonilureia e associada à metformina mais sulfonilureia].

Os estudos controlados por placebo incluíram 18 estudos, nos quais linagliptina foi administrada como:

- Monoterapia com duração de curto prazo de até 4 semanas
- Monoterapia com duração ≥ 12 semanas
- Associação a metformina
- Terapia inicial em associação a pioglitazona
- Associação a sulfonilureia
- Associação a metformina + sulfonilureia

Reações adversas classificadas pelos termos preferidos SOC* e MedDRA** relatadas em pacientes que receberam 5 mg de linagliptina nos 18 estudos duplo-cegos como monoterapia, terapia inicial em combinação ou como terapia associada são apresentados por regime de tratamento e estão classificadas por frequência:

*SOC = *System Organ Class*

**MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

Monoterapia (linagliptina 5 mg):

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): nasofaringite, tosse

Reações com frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite.

Em combinação com metformina:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): nasofaringite, tosse

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): hipersensibilidade

Reação com frequência desconhecida: pancreatite.

Em combinação com pioglitazona:

TRAYENTA PROFISSIONAL



Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): ganho de peso

Reações com frequência desconhecida: nasofaringite, hiperlipidemia, tosse, pancreatite, hipersensibilidade.

Em combinação com sulfonilureia:

Reações com frequência desconhecida: nasofaringite, hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, tosse, pancreatite.

Em combinação com sulfonilureia + metformina

Reação muito comum ($> 1/10$): hipoglicemia

Reações com frequência desconhecida: nasofaringite, hipersensibilidade, tosse, pancreatite.

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).

Eventos adversos identificados após experiência pós-comercialização

Reação incomum: *rash*

Reações raras: angioedema, urticária e ulceração de boca.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 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 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.

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.: Dímitra Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Importado e embalado 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

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.

Columbus - EUA

Venda sob prescrição médica



20141125
C15-00

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
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.	VPS	5 mg: com 10 ou 30 comprimidos revestidos
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.	VPS	5 mg: com 10 ou 30 comprimidos revestidos
23/12/2014	1150404/14-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	1150404/14-8	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 Dizeres Legais – Importado e embalado.	VPS	5 mg: com 10 ou 30 comprimidos revestidos
24/03/2015	----	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/11/2011	083894/11-2	10218 MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do Prazo de Validade	09/03/2015	Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	5 mg: com 10 ou 30 comprimidos revestidos