



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

0 2 8 2

BUENOS AIRES, 11 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002945-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA / LÍNAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LINAGLIPTINA 5 mg, aprobada por Certificado N° 56.488.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP
V.f
7



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 0282

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA / LINAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LINAGLIPTINA 5 mg, aprobada por Certificado N° 56.488 y Disposición N° 7306/11, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 275 a 290, 295 a.310 y 315 a 330, para los prospectos y de fojas 291 a 294, 311 a 314 y 331 a 334, para la información para el paciente.

UP
VF

✓



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7306/11 los prospectos autorizados por las fojas 275 a 290 y la información para el paciente autorizada por las fojas 291 a 294, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.488 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

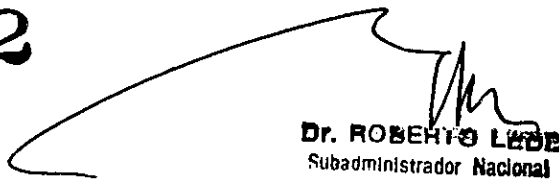
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002945-15-1

DISPOSICIÓN N°

0 2 8 2

Jfs


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
V.F.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0282** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.488 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRAYENTA / LINAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LINAGLIPTINA 5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7306/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015703-10-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0094/14.	Prospectos de fs. 275 a 290, 295 a 310 y 315 a 330, corresponde desglosar de fs. 275 a 290. Información para el paciente de fs. 291 a 294, 311 a 314 y 331 a 334, corresponde desglosar de fs. 291 a 294.-

CP
V.F.

✓



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.488 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de 1.1 ENE. 2017

Expediente N° 1-0047-0000-002945-15-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0 2 8 2

Dr. ROBERTO LEDE
 Subadministrador Nacional
 A.N.M.A.T.

VP
 V.F.



ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

**TRAYENTA®
LINAGLIPTINA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

0282

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada comprimido recubierto contiene:

Linagliptina 5 mg

Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry® Rosado (02F34337).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

CODIGO ATC: A10BH05**INDICACIONES**

TRAYENTA® comprimidos se indica para mejorar el control de la glucemia en los adultos con Diabetes mellitus de Tipo 2, como complemento de la alimentación y la actividad física, como monoterapia o sumado a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea) o metformina más sulfonilureas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de DPP-4.

Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasa 4), enzima que interviene en la rápida inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (Péptido similar al glucagón tipo 1 y Polipéptido insulínico dependiente de glucosa). Ambas hormonas incretínicas intervienen en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las mismas se secretan en niveles basales bajos durante todo el día, y sus niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de comida. Las GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de insulina de las células beta del páncreas en presencia de concentraciones normales y elevadas de glucosa sanguínea. Más aún, la GLP-1 también reduce la excreción de glucagón en las células alfa del páncreas, lo cual conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa. Linagliptina (TRAYENTA®) se une con alta afinidad a la DPP-4 de manera reversible; esto conduce a un incremento sostenido en los niveles y a una prolongación de la presencia de incretinas activas. En consecuencia TRAYENTA® aumenta la secreción de insulina glucosa/dependiente y disminuye la secreción de glucagón, produciendo una mejoría global de la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 con una selectividad >10000 veces superior comparada con la afinidad a la DPP-8 y a la DPP-9 *in vitro*.

Ignacio Nicolás S...
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 10.551
Co-Director Técnico Argentado

Página 1 de 20



0282

Linagliptina en monoterapia

La eficacia y seguridad de Linagliptina como monoterapia ha sido evaluada en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg diarios de Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c (-0,69 % de disminución comparada con placebo), en pacientes con HbA1c basal de aproximadamente 8 %. Linagliptina mostró también mejoría significativa de la glucemia en ayunas (-23.3 mg/dL/-1.3 mmol/L de cambio comparado con placebo), de la glucemia posprandial (GPP) a las 2 horas y además una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0%, comparado con placebo.

La mejoría de la HbA1c no fue afectada por el género, la edad, la raza, el índice de masa corporal basal, la existencia de síndrome metabólico, o el HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) de los pacientes estudiados. El tratamiento con 5 mg diarios de Linagliptina mejoró significativamente los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluyendo el HOMA: el cociente proinsulina: insulina y las mediciones de la respuesta de las células beta a partir del test de tolerancia oral a la glucosa. La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a placebo. El peso corporal no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Monoterapia con linagliptina para pacientes no aptos para recibir metformina.

La eficacia y la seguridad de Linagliptina como monoterapia fueron evaluadas también en pacientes para quienes la metformina resultaba inadecuada, debido a intolerancia o contraindicación. Se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración, seguido por un período de extensión de seguridad de 34 semanas (en el que los pacientes que habían recibido placebo fueron tratados con glimepirida), Linagliptina mostró mejoría significativa de la HbA1c, (-0,6 % de descenso comparado con placebo), desde una HbA1c media basal de 8,09 %. El descenso medio de HbA1c desde el basal permaneció constante en el grupo tratado con Linagliptina desde la semana 18 a la semana 52. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) (-20.5 mg/dL/-1.1 mmol/L de cambio comparado con placebo), y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo. La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a la del placebo y menor que la observada con glimepirida durante el período de extensión de seguridad. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos durante el período de control con placebo de 18 semanas, y los pacientes que recibieron glimepirida aumentaron de peso durante el período de extensión de seguridad.

Linagliptina como monoterapia comparada con placebo durante 12 semanas, y comparada con un inhibidor de la α -glucosidasa (voglibosa) durante 26 semanas

Se evaluó la eficacia y seguridad de Linagliptina como monoterapia en pacientes japoneses en un estudio doble ciego versus placebo durante 12 semanas y versus voglibosa (un inhibidor de la α -glucosidasa) durante 26 semanas. Linagliptina (5 mg) proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,87 % de descenso comparado con placebo) después de 12 semanas desde una HbA1c media basal de 8,0 %. Asimismo, Linagliptina (5 mg) proporcionó mejorías significativamente superiores de la HbA1c comparada con voglibosa, (-0,32 % de descenso) después de 26 semanas, a partir de una HbA1c media basal de 8,0 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia en ayunas, (-19.7 mg/dL/-1.1 mmol/L de cambio comparado con placebo, y 6.9 mg/dL/-0.4 mmol/L de cambio comparado con voglibosa), y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo y con voglibosa. La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a la del placebo y a la observada con voglibosa.



0 28 2



El peso corporal no difirió significativamente entre Linagliptina (5 mg) y placebo después de 12 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con Linagliptina (5 mg), mostraron una pequeña disminución media del peso corporal basal (-0,16 kg) después de 26 semanas, comparada con una disminución media significativa del peso corporal basal en los pacientes tratados con voglibosa (-1,04 kg).

Linagliptina en adición al tratamiento con metformina

La eficacia y seguridad de la linagliptina en combinación con metformina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,64% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia en ayunas (-21,1 mg/dL/-1,2 mmol/L), la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas de -67.1 mg/dL (-3.7 mmol/L) comparado con placebo, y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0%, (28,3% con linagliptina versus 11,4% con placebo). La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

La eficacia y seguridad de Linagliptina en combinación con metformina ha sido evaluada en un estudio factorial de tratamiento inicial controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina, 2,5 mg dos veces por día, en combinación con metformina (500 mg o 1000 mg dos veces por día) produjo mejoras significativas en los parámetros de la glucemia en comparación con cualquiera de las dos monoterapias (HbA1c media basal 8,65%). La diferencia media de HbA1c entre el tratamiento combinado con Linagliptina y metformina en comparación con monoterapia con metformina desde el inicio hasta la semana 24, (última observación llevada adelante) fue -0,51% (IC del 95% -0,73, -0,30; $p < 0.0001$) para el tratamiento con 2,5 mg de Linagliptina + 1000 mg de metformina dos veces por día comparado con 1000 mg de metformina dos veces por día; -0,58% (IC del 95% -0,79; -0,36; $p < 0,0001$) para el tratamiento con 2,5 mg de Linagliptina + 500 mg de metformina dos veces por día en comparación con 500 mg de metformina dos veces por día. La media de disminución de HbA1c corregida por placebo desde el inicio fue 1,71% para el tratamiento con 2,5 mg de Linagliptina + 1000 mg de metformina dos veces por día, lo que permitió el control de HbA1c (< 7%) en 53,6% de los pacientes (en comparación con 30,7% de los pacientes con monoterapia de 1000 mg de metformina dos veces por día). La disminución media de HbA1c desde el inicio fue generalmente mayor en los pacientes con valores basales más elevados de HbA1c. El efecto sobre los lípidos plasmáticos generalmente fue neutro. La disminución de peso con la combinación de Linagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina como monoterapia o con placebo; no hubo cambios desde el inicio para los pacientes que recibieron Linagliptina como monoterapia. La incidencia de la hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (placebo 1,4%; Linagliptina 5 mg 0%; metformina 2,1%, y Linagliptina 2,5 mg en combinación con metformina dos veces por día 1,4%).

Asimismo, este estudio incluyó pacientes ($n=66$) con hiperglucemia más grave (HbA1c basal $\geq 11\%$) tratados con Linagliptina 2,5mg y metformina 1000 mg dos veces por día, en un estudio abierto. En este grupo de pacientes, la HbA1c basal media fue 11,8% y la GPA (Glucemia plasmática en ayunas) media fue 261,8mg/dL /14,5 mmol/L. Se observó una disminución media desde los valores basales de -3,74% en la HbA1c ($n=48$) y de -81,2mg/dL /-4,5 mmol/L, en la GPA ($n=41$) en los pacientes que completaron el período de estudio de 24 semanas sin terapia de rescate. En el análisis de la última observación llevada adelante sin terapia de rescate, que incluyó a todos

v.f.



0282

los pacientes que cumplieron con el endpoint primario (n=65), los cambios desde los valores basales fueron -3,19% para la HbA1c y de -73,6 mg/dL /-4,1 mmol/L para la GPA.

En un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración se evaluó la eficacia y seguridad de Linagliptina 2,5-mg dos veces por día, en comparación con Linagliptina 5-mg una vez por día en combinación con metformina, en pacientes con control glucémico insuficiente con monoterapia con metformina. Linagliptina (2,5 mg dos veces por día y 5 mg una vez por día) combinada con metformina produjo mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. Linagliptina 5mg una vez por día y 2,5mg dos veces por día produjo disminuciones significativas de la HbA1c (IC: -0,07; 0,19) de -0,80% (a partir del valor basal de 7,98%), y de -0,74 (a partir del valor basal de 7,96%) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina en adición al tratamiento con sulfonilurea

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con una sulfonilurea ha sido evaluada en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,47% de disminución comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,6%. Linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0%. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina en adición al tratamiento con insulina

La eficacia y la seguridad de la administración concomitante de linagliptina 5 mg con insulina sola o en combinación con metformina o pioglitazona se ha evaluado en un estudio a doble ciego en comparación con placebo de 24 semanas de duración. La diferencia media entre los valores basales y los de la semana 24 de HbA1c para el tratamiento con linagliptina en comparación con placebo fue -0,65% (IC de 95% -0,74; -0,55; p < 0,0001) a partir de un valor basal de HbA1c de 8,3% (Análisis de Grupo Completo AGC). Las reducciones promedio a partir de los valores basales de HbA1c en general fueron mayores en los pacientes con valores basales de HbA1c más elevados. Para la linagliptina, el cambio promedio de HbA1c a partir de los valores basales se mantuvo desde la semana 12 hasta la semana 24. La linagliptina también produjo mejoras significativas en los valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -11,25 mg/dL / -0,62 mmol/L (95% CI -16,14, -6,36; p<0.0001) comparado con placebo, y un porcentaje más elevado de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c de < 7,0% en comparación con placebo, lo que se logró con una dosis estable de insulina. Luego de 24 semanas de tratamiento, la dosis diaria promedio de insulina al inicio fue 42 unidades en los pacientes tratados con Linagliptina y 40 unidades en los pacientes que recibieron placebo. El cambio promedio en la dosis diaria de insulina desde el inicio hasta la semana 24 fue 1,3 UI en el grupo placebo y 0,6 UI en el grupo linagliptina. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el peso corporal. El efecto sobre los lípidos plasmáticos fue neutral. La incidencia de hipoglucemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (22,2% para linagliptina y 21,2% para placebo).

Linagliptina en adición a una combinación de metformina y sulfonilurea

Se realizó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg de Linagliptina versus placebo en pacientes insuficientemente controlados con una combinación de metformina y una sulfonilurea. Linagliptina proporcionó una mejoría

V.f.



0282



significativa de la HbA1c, (-0,62% de disminución comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,14%. Linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de <7,0 así como de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-12,7 mg/dL/-0,7 mmol/L), comparada con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina como tratamiento inicial combinado con pioglitazona

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas en el cual se inició el tratamiento con 5 mg de Linagliptina en combinación con 30 mg de pioglitazona, se demostró una mejoría significativa de la HbA1c comparado con pioglitazona y placebo (-0,51 %), a partir de una HbA1c media basal de 8,6 %. La combinación inicial de Linagliptina y pioglitazona también mostró mejorías significativas de la glucemia plasmática en ayunas (-14,2 mg/dL/-0,8 mmol/L de cambio comparado con placebo), y una mayor proporción de pacientes tendieron a alcanzar la meta de HbA1c (<7%), y una reducción de la HbA1c $\geq 0,5\%$. El peso corporal aumentó de manera significativa con el tratamiento inicial con Linagliptina en combinación con pioglitazona, comparado con pioglitazona y placebo (1,1 kg).

Linagliptina en adición a una combinación de metformina y empagliflozina

En pacientes que no estaban bien controlados con metformina y empagliflozina [10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)], el tratamiento de adición de 5 mg de linagliptina durante 24 semanas se redujo la HbA1c media ajustada con respecto a los valores de referencia, respectivamente, en -0,53% (diferencia significativa con respecto a la adición de placebo: -0,32%; IC del 95%: -0,25; -0,13) y -0,58 (diferencia significativa con la adición de placebo: -0,47%; IC del 95%: -0,66; -0,28). Una proporción mayor de pacientes con una HbA1c inicial $\geq 7,0\%$, tratados con linagliptina 5mg, alcanzó la meta de ese parámetro (< 7%) en comparación con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo.

En subgrupos prespecificados de pacientes con HbA1c inicial de 8,5% o más (metformina más empagliflozina; 10 mg: n=66; 25 mg: n=42), la reducción media ajustada de ese valor desde el inicio hasta la semana 24, con la adición de linagliptina 5 mg fue, para ambas dosis de -0,97% (p de la diferencia con la adición de placebo =0,0875) y -1,16% (p de la diferencia con la adición de placebo = 0,0046), respectivamente.

Linagliptina como tratamiento adicional de una combinación de metformina y pioglitazona

Se realizó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg de linagliptina en comparación con placebo en pacientes insuficientemente tratados con una combinación de metformina y pioglitazona. La linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,57% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c basal media de 8,42%.

La linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0% y también de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-10,4 mg/dl/-0,6 mmol/L), comparada con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

v.f.



0 2 8 2

Datos de 24 meses con linagliptina en adición a metformina, en comparación con glimepirida

En un estudio que comparó la eficacia y seguridad de la adición de 5 mg de Linagliptina o glimepirida (una sulfonilurea) en pacientes con control glucémico inadecuado bajo tratamiento con metformina como monoterapia, Linagliptina fue similar a glimepirida para reducir la HbA1c, con una diferencia media de la HbA1c entre tratamientos desde el nivel basal hasta las 104 semanas de +0,20% para Linagliptina comparada con glimepirida. En este estudio, el cociente entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mostró una mejoría estadísticamente significativa con Linagliptina comparada con glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo tratado con Linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que en el grupo tratado con glimepirida (36,1 %). Los pacientes tratados con Linagliptina (5 mg), mostraron una significativa disminución media versus el valor basal del peso corporal comparado con una ganancia ponderal significativa en los pacientes tratados con glimepirida (-1,39 vs. +1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento adicional en pacientes con insuficiencia renal severa; datos controlados con placebo de 12-semanas (tratamiento de base sin modificaciones) y período de extensión controlado con placebo de 40-semanas (tratamiento de base con ajuste de la dosis)

También se evaluó la eficacia y seguridad de Linagliptina en DM2 en pacientes con insuficiencia renal severa a través de un estudio doble ciego comparado con placebo de 12 semanas de duración, durante el cual los tratamientos de base de control glucémico se mantuvieron sin modificaciones. Los pacientes recibían una variedad de tratamientos de base que incluían insulina, sulfonilurea, glinidas y pioglitazona. El estudio incluyó un período de seguimiento de 40 semanas durante el cual se permitió el ajuste de las dosis de la terapia antidiabética de base.

Linagliptina produjo mejoras significativas de la HbA1c (-0,59% de disminución comparado con placebo) a partir de la HbA1c basal media de 8,2%. Una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <-7,0%, comparado con placebo. La diferencia de HbA1c observada en comparación con placebo fue de -0,72% después de 52 semanas.

El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. La incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con Linagliptina fue mayor que la observada con placebo debido a un aumento en los episodios hipoglucémicos asintomáticos, esto puede atribuirse a las terapias antidiabéticas de base (insulina y sulfonilurea o glinidas). No se observaron diferencias entre los grupos en los episodios hipoglucémicos graves.

Linagliptina como tratamiento adicional en pacientes ancianos (≥ 70 años) con diabetes tipo 2.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de linagliptina en pacientes ancianos (≥ 70 años) con diabetes tipo 2, en un estudio doble ciego comparado con placebo de 24 semanas de duración. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de medicación antidiabética de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, luego de las cuales se permitieron ajustes. Linagliptina produjo mejoras significativas en la HbA1c de -0.64 % (95% IC -0.81, -0.48; $p < 0.0001$) comparado con placebo luego de 24 semanas, partiendo de un promedio basal de HbA1c de 7.8%. Linagliptina también mostró una mejoría significativa en el nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -20.7mg/dL (95% CI -30.2, -11.2; $p < 0.0001$) comparado con placebo (-1.1 mmol/L). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos. Las tasas de hipoglucemia también fueron comparables en una base de insulina con o sin metformina (13 de 35 pacientes, 37.1% tratados con linagliptina y 6 de 15 pacientes, 40% tratados con placebo). Sin embargo, con una base de sulfonilurea con o sin

V.f.



0282

metformina, se reportó hipoglucemia en proporciones más altas de pacientes tratados con linagliptina (24 de 82 pacientes, 29.3%) comparado con placebo (7 de 42 pacientes, 16.7%). No hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a eventos hipoglucémicos severos.

Linagliptina como tratamiento suplementario de un tratamiento antidiabético oral preexistente, a lo largo de 52 semanas, en pacientes japoneses con diabetes tipo 2

La seguridad y la eficacia de la linagliptina fueron evaluadas en un estudio de diseño abierto, de grupos paralelos, en sujetos japoneses con DM2 insuficientemente tratados con un antidiabético oral (biguanida, glinida, glitazona, sulfonilurea [SU] o un inhibidor de la α -glucosidasa [A-GI]).

La linagliptina brindó mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y la GPA respecto del nivel basal en la semana 52 (para todos los grupos de tratamiento de base), de un valor medio basal previo de HbA1c de 7,98 %. Las reducciones se ubicaron en el rango de -0,91% a -0,70%. La mejoría observada fue del -0,88% en el grupo de biguanida y linagliptina; -0,73% en el grupo de glinida y linagliptina, -0,79% en el grupo de glitazona y linagliptina; -0,70% en el grupo de sulfonilurea y linagliptina; y -0,91% en el grupo de inhibidor de α -glucosidasa y linagliptina. Para la GPA, las reducciones se ubicaron en el rango de entre -12,6 mg/dL/-0,7 mmol/L y -6,0 mg/dL/-0,3 mmol/L. La reducción observada fue -12,6 mg/dL/-0,7 mmol/L en el grupo de biguanida y linagliptina; -9,1 mg/dL/-0,5 mmol/L en el grupo de glinida y linagliptina, -9,8 mg/dL/-0,5 mmol/L en el grupo de glitazona y linagliptina; -6,7 mg/dL/-0,4 mmol/L en el grupo de sulfonilurea y linagliptina; y -6,0 mg/dL/-0,3 mmol/L en el grupo de inhibidor de α -glucosidasa y linagliptina. En lo que respecta al peso corporal, los cambios entre el nivel basal y la semana 52 no difirieron significativamente para ninguno de los grupos de tratamiento de base.

La linagliptina fue similar a la metformina, sumada a un tratamiento de base con una sulfonilurea, en lo que respecta a la reducción de la HbA1c, con un valor medio de diferencia entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y las 52 semanas para la linagliptina en comparación con la metformina de + 0,18%.

La linagliptina fue similar a la metformina, sumada a un tratamiento de base con un inhibidor de la α -glucosidasa, en lo que respecta a la reducción de la HbA1c, con un valor medio de diferencia entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y las 52 semanas para la linagliptina en comparación con la metformina de + 0,09%.

Los eventos de hipoglucemia fueron informados infrecuentemente en todos los grupos (5,8%) excepto en el caso de los pacientes que recibían tratamiento de base con una sulfonilurea, y en todos los casos fueron de intensidad leve. La incidencia observada de hipoglucemia se observó principalmente cuando la linagliptina se usó con una sulfonilurea (81%); sin embargo, la frecuencia fue comparable a la observada para la metformina sumada a un régimen de base de una sulfonilurea.

Linagliptina y combinación inicial de linagliptina y metformina en pacientes con diagnóstico reciente, sin tratamiento previo, con hiperglucemia marcada:

La eficacia y la seguridad de la combinación inicial de linagliptina 5 mg una vez al día y metformina dos veces al día (con ajuste ascendente de dosis durante las primeras 6 semanas a 1500 mg o 2000 mg/d) en comparación con linagliptina 5 mg una vez al día fue evaluada en un estudio



0282

de 24 semanas de duración en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 y sin tratamiento previo que presentaban hiperglicemia marcada (valor basal de HbA1c de 8,5–12,0%). Luego de 24 semanas, tanto la monoterapia con linagliptina como la combinación inicial de linagliptina y metformina redujeron significativamente los niveles de HbA1c a razón de -2,0% y -2,8% respectivamente, respecto de un valor inicial de HbA1c de 9,9% y 9,8% respectivamente. La diferencia entre los tratamientos observada, de -0,8% (IC 95%: -1,1 a -0,5), indicó la superioridad de la combinación inicial frente a la monoterapia ($p < 0,0001$). Es de destacar que el 40% y el 61% de los pacientes de las ramas de monoterapia y de la combinación, alcanzaron niveles de HbA1c $< 7,0\%$.

Factores de riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo, de eventos cardiovasculares adjudicados en forma independiente a partir de 19 estudios clínicos (de entre 18 semanas y 24 meses de duración) que comprendieron 9.459 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con Linagliptina no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. El endpoint primario compuesto por: la ocurrencia o el tiempo hasta la primera ocurrencia de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización debida a angina inestable, fue menor, sin significancia estadística con Linagliptina que con placebo y los agentes de comparación activos combinados [Razón de riesgo 0,78 (Intervalo de confianza de 95% 0,55; 1,12)].

En total hubo 60 eventos primarios con linagliptina y 62 con comparadores.

Se observaron eventos cardiovasculares que ocurrieron a una tasa similar entre linagliptina y placebo [Razón de riesgo 1,09 (95% intervalo de confianza 0,681; 1,75)]. En estudios controlados por placebo, hubo en total 43 (1,03%) eventos primarios con linagliptina y 29 (1,35%) con placebo.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Linagliptina ha sido extensamente estudiada en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. La concentración máxima después de una dosis única se obtiene a las 1.5 horas, la vida media después de una dosis única es muy extensa (supera las 100 horas) pero la vida media efectiva después de varias dosis orales de 5 mg es de aproximadamente 12 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan con la tercera dosis. El AUC plasmática de linagliptina aumentó aproximadamente 33% después de administrar dosis de 5 mg en estado de equilibrio, en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra e interindividual para el AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente). El AUC plasmática de linagliptina aumentó en una proporción menor que la dosis.

En general, la farmacocinética de Linagliptina fue similar en individuos sanos a la de pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Linagliptina es aproximadamente 30%. Linagliptina puede ser administrada sin que se afecte por la presencia de alimentos en el intestino, ya que la coadministración de una comida con alto contenido graso concomitante con Linagliptina no tuvo efecto clínico relevante en su farmacocinética.

Estudios *in vitro* indican que la linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del CYP3A4. El ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, elevó al doble la exposición (AUC), y la coadministración de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la P-gp y del CYP3A dio lugar a una disminución aproximada del 40% del AUC de linagliptina en estado de

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 15.551
Co-Director Técnico Autorizado

Página 8 de 20

V.F.



0282

equilibrio, presumiblemente por aumento/disminución de la biodisponibilidad de la linagliptina por inhibición/inducción de la glucoproteína P.

Distribución

La media del volumen de distribución aparente de Linagliptina en estado de equilibrio después de una dosis única de Linagliptina 5 mg endovenosa, es de aproximadamente 1.110 litros, lo cual indica que Linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de Linagliptina con proteínas plasmáticas depende de su concentración, disminuyendo desde aproximadamente 99% a 1 nmol/L hasta 75 a 89% a ≥ 30 nmol/L, reflejando la saturación de su unión a la DPP-4 con aumentos en la concentración de Linagliptina. A mayores concentraciones, donde la DPP-4 está totalmente saturada, 70 a 80% de Linagliptina se encontró unida a otras proteínas plasmáticas diferentes a la DPP-4, con un 30-20% libre en el plasma.

Metabolismo y excreción

Tras la administración de una dosis oral de 10 mg de Linagliptina [^{14}C], aproximadamente el 5% de la radiactividad fue excretada en la orina. El metabolismo juega un papel accesorio en la eliminación de Linagliptina. Con una exposición relativa del 13.3% de Linagliptina en estado estable se detectó un metabolito principal que resultó farmacológicamente inactivo por lo cual no contribuye a la actividad inhibitoria de Linagliptina sobre la DPP-4.

Después de la administración de una dosis oral aproximadamente el 85% de la dosis administrada se eliminó por las heces (80%) o la orina (5%) en los 4-días posteriores a la administración de la dosis. La depuración renal en estado de equilibrio fue alrededor de 70 ml/min.

Poblaciones especiales

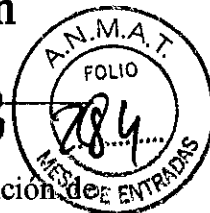
Insuficiencia renal

Se condujo un estudio abierto de dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de Linagliptina (dosis de 5 mg) en sujetos con grados variables de insuficiencia renal crónica en comparación con controles sanos. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada según la depuración de creatinina como leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y severa (< 30 ml/min), así como pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Adicionalmente se evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal severa (< 30 ml/min) comparados con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. Bajo condiciones estables, la exposición a Linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable con la de sujetos sanos. En enfermedad renal moderada, fue observado un incremento moderado en la exposición de aproximadamente 1.7 veces comparado con el grupo control. La exposición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal severa se incrementó aproximadamente en razón de 1.4 veces comparado con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal. Las predicciones en el estado estable para el área bajo la curva (AUC) de Linagliptina en pacientes con insuficiencia renal crónica indican exposición comparable a la de pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Adicionalmente, no se espera la eliminación significativa de Linagliptina a través de hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por estos motivos la modificación de la dosis de Linagliptina no es necesaria en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Además, la insuficiencia renal leve no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la Linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 como lo indican los análisis farmacocinéticos en la población.

Insuficiencia hepática

v.f.

0282



En paciente con enfermedad hepática leve, moderada y severa (de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh), la media del AUC y la Cmax de Linagliptina fueron similares a controles sanos apareados tras la administración de múltiples dosis de 5 mg de Linagliptina. No es necesario ajustar la dosis de Linagliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.

Índice de masa corporal (IMC)

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al índice de masa corporal (IMC). El IMC no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de Linagliptina basado en análisis poblacionales de farmacocinética a partir de estudios de fase I y II.

Género

No se requiere ajustar la dosis con base en el género. El género no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de Linagliptina basado en análisis poblacionales de farmacocinética a partir de estudios de fase I y II.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad, dado que la edad no tiene un impacto de interés clínico respecto de la farmacocinética de Linagliptina, con base en un análisis de los datos farmacocinéticos de Fase I y Fase II. Las personas de edad avanzada (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de las personas más jóvenes.

Pediatría

Aún no se han llevado a cabo estudios sobre farmacocinética con Linagliptina en pacientes pediátricos.

Raza

No se requiere ajustar la dosis debido a la raza. La raza no tuvo efectos evidentes en las concentraciones plasmáticas de Linagliptina basado en análisis compuestos de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispanico, afro-americano y asiático. Además se observó que las características farmacocinéticas de la Linagliptina fueron similares en estudios especiales de Fase I realizados en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos y en pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. TRAYENTA® puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

Alteraciones renales

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales.

Alteraciones hepáticas

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas.

Personas de edad avanzada

No se necesita ajustar la dosis.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16-551
Co-Director Técnico/Aprobado

Página 10 de 20

0 28 2

**Niños y adolescentes**

TRAYENTA® no se recomienda para niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como el paciente la recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**Generales**

TRAYENTA® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis

Ha habido reportes poscomercialización de casos de pancreatitis aguda en pacientes tomando Linagliptina. Si se sospecha pancreatitis TRAYENTA® deberá ser descontinuada.

Hipoglucemia

Linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con Linagliptina como parte de un tratamiento combinado con otros fármacos conocidos por no causar hipoglucemia (metformina, tiazolidindionas) las tasas de hipoglucemia reportadas con Linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa Linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Interacciones

Evaluación *in vitro* de las interacciones farmacológicas:

Linagliptina es un inhibidor competitivo débil y un inhibidor débil a moderado en el mecanismo de inhibición de la CYP, isoenzima CYP3A4, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. Tampoco es inductor de las isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y un inhibidor del transporte de la digoxina mediado por la glucoproteína P de baja potencia. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción farmacológica *in vivo* se considera improbable que linagliptina cause interacciones con otros sustratos de la P-gp.

Evaluación *in vivo* de las interacciones farmacológicas:

Los datos clínicos que se describen a continuación apuntan a que el riesgo de interacciones de interés clínico por la coadministración de medicamentos, es bajo. No se observaron interacciones clínicamente significativas que requirieran ajustes de la dosis. Linagliptina carece de efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales; las pruebas *in vivo* muestran un bajo potencial de

V.F.



0282

interacciones farmacológicas con los sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glucoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (TCO).

Metformina: La coadministración de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces diarias con dosis supraterapéuticas de 10 mg de Linagliptina una vez por día, no afectó de manera significativa la farmacocinética de Linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos. Por lo tanto, Linagliptina no inhibe el transporte mediado por los TCO.

Sulfonilureas: La farmacocinética en estado de equilibrio de 5 mg de Linagliptina no se modificó por la coadministración de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) y de múltiples dosis orales de 5 mg de Linagliptina. Sin embargo, hubo una reducción clínicamente no relevante de 14% tanto del AUC y de la C_{max} de glibenclamida. Debido a que la glibenclamida es metabolizada principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que Linagliptina no inhibe el CYP2C9. No se esperan interacciones de interés clínico con otras sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, al igual que la glibenclamida, son eliminadas principalmente por el CYP2C9.

Tiazolidindionas: La coadministración de múltiples dosis diarias de 10 mg de Linagliptina (supraterapéuticas) con múltiples dosis de 45 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y de CYP3A4, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética, ya sea de Linagliptina o de pioglitazona, ni sobre los metabolitos activos de la pioglitazona, lo cual indica que la Linagliptina no inhibe el metabolismo mediado por CYP2C8 *in vivo* y respalda la conclusión de que la inhibición *in vivo* del CYP3A4 por la Linagliptina es insignificante.

Ritonavir: Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, sobre la farmacocinética de la Linagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 5 mg de Linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir aumentó el AUC y la C_{max} de Linagliptina alrededor de dos veces y tres veces, respectivamente. La simulación de concentraciones plasmáticas de la Linagliptina en estado de equilibrio, con y sin ritonavir, indicó que el aumento de la exposición no se asocia con aumento de la acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la Linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se anticipan interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glucoproteína P/CYP3A4 y no se requieren ajustes de dosis.

Rifampicina: Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de la rifampicina, un inductor potente de la glucoproteína P y de CYP3A4, sobre la farmacocinética de 5 mg de Linagliptina. Coadministraciones múltiples de Linagliptina con rifampicina, dieron lugar a una disminución de 39,6% y 43,8% del AUC y de la C_{max} de la Linagliptina en estado de equilibrio y una disminución de alrededor del 30% de la inhibición de la DPP-4, en los niveles en el valle. Así, se prevé que la Linagliptina en combinación con inductores potentes de la P-gp será clínicamente eficaz, si bien podría no alcanzar la máxima eficacia.

Digoxina: La coadministración de múltiples dosis diarias de 5 mg de Linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina, no afectó la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por lo tanto, la Linagliptina no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P *in vivo*.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Abogado

Página 12 de 20

V.F.



0282



Warfarina: múltiples dosis diarias de 5 mg de Linagliptina no alteraron la farmacocinética de (S) o R(+) warfarina, un sustrato del CYP2C9, lo cual muestra que la Linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

Simvastatina: Múltiples dosis diarias de 10 mg de Linagliptina (supraterapéuticas) tuvieron efectos mínimos sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de la simvastatina, sustrato sensible del CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de administrar 10 mg de Linagliptina en forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmática de la simvastatina aumentó el 34%, y la C_{max} , el 10%. Por lo tanto, se considera a la Linagliptina como un inhibidor débil del metabolismo mediado por el CYP3A4, y se considera que no requiere ajuste en la dosificación, cuando se administran en forma concomitante sustancias metabolizadas por el CYP3A4.

Anticonceptivos orales: La coadministración con 5 mg de Linagliptina no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de levonorgestrel o etinilestradiol.

La biodisponibilidad absoluta de Linagliptina es de alrededor del 30%. Debido a que la coadministración de comidas con alto contenido graso con Linagliptina no causó efectos clínicos relevantes sobre su farmacocinética, la misma puede administrarse con o sin alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos de toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos disponibles sobre farmacodinamia/toxicología en animales mostraron excreción de Linagliptina/sus metabolitos en la leche. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. No puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/lactantes. TRAYENTA® no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA® sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en animales, con dosis hasta de 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces superior a la exposición humana, sobre la base de las comparaciones del AUC).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de TRAYENTA® se evaluó en pacientes con DM2, los cuales en la mayoría de los casos recibieron una dosis de 5 mg.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M/N 16.551
Co-Director Técnico/Aprobado

Página 13 de 20

V.f.

0 2 8 2

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de reacciones adversas (Ras) en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con 5 mg de Linagliptina (63,1% vs. 60,3%).

La interrupción del tratamiento debida a RAs fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de Linagliptina (4,4% vs. 3,3%).

Debido al impacto del tratamiento concomitante sobre las reacciones adversas (por ejemplo sobre la hipoglucemia), se analizaron y mostraron las reacciones adversas en relación a los respectivos esquemas de tratamiento (como monoterapia, adicional a metformina, adicional a tiazolidindiona [un fármaco agonista de los PPAR γ], adicional a sulfonilurea, adicional a metformina más sulfonilurea, y adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores).

Los estudios controlados con placebo incluyen 28 estudios donde linagliptina se administró como:

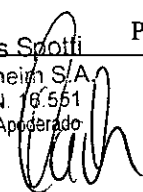
- monoterapia a corto plazo, hasta por 4 semanas
- monoterapia con ≥ 12 semanas de duración
- adicional a metformina
- tratamiento combinado inicial con pioglitazona
- adicional a una sulfonilurea
- adicional a metformina + sulfonilurea
- adicional de insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea)
- adicional a metformina y empaglifozina

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferidos por la Clasificación de los Sistemas Orgánicos (CSO) y MedDRA, reportados en pacientes que recibieron 5mg de TRAYENTA[®] en los 18 estudios doble ciego como monoterapia, como tratamiento inicial combinado o como tratamiento adicional y se presentan por esquema de tratamiento en la tabla que sigue (véase Tabla 1).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA[®], como monoterapia o como tratamiento combinado (análisis combinado de los estudios controlados con placebo)

Reacciones adversas por esquema de tratamiento							
CSO	Linagliptina (monoterapia)	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Sulfonilurea	Linagliptina + Pioglitazona	Linagliptina + Insulina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + Metformina + inhibidor del SGLT2 [12]
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	nasofaringitis [50]
Trastornos del sistema inmune	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	hipersensibilidad

V.F.





Reacciones adversas por esquema de tratamiento							
CSO	Linagliptina (monoterapia)	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Sulfonilurea	Linagliptina + Pioglitazona	Linagliptina + Insulina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + Metformina + inhibidor del SGLT2 [12]
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Hipoglucemia (disminución de la glucosa en sangre)	
			Hipertrigliceridemia (aumento de triglicéridos en sangre)				
				Hiperlipidemia (aumento de lípidos en sangre)			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Tos	Tos	Tos	Tos	Tos	tos
Trastornos digestivos	Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis Constipación	Pancreatitis	pancreatitis
Otras exploraciones				Aumento de peso			
	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹

¹ sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite superior normal observado en los ensayos clínicos

La seguridad de la combinación de linagliptina+metformina+pioglitazona fue evaluada en 183 pacientes. El perfil de seguridad fue comparable al perfil definido para linagliptina, linagliptina+metformina y linagliptina+pioglitazona, tal como se presenta en la tabla 1.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia fue la hipoglucemia con la triple combinación, Linagliptina más metformina más sulfonilurea: 22,9% vs. 14,8% con placebo.

La hipoglucemia en los estudios controlados con placebo (10,9%; n= 471) fue leve -80%; n= 348), moderada (16,6%; n=78) o severa (1,9%; n=9).

Reacciones adversas identificadas a través de la experiencia de comercialización

Durante la comercialización se han comunicado las siguientes reacciones adversas:

CSO	Reacción adversa
Trastornos del Sistema Inmune	Angioedema
	Urticaria
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea
Trastornos Gastrointestinales	Ulceración de la cavidad bucal

V.F.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico



0282

Pruebas de laboratorio

Las variaciones en los resultados clínicos fueron similares en los pacientes tratados con TRAYENTA® 5 mg y en los tratados con placebo. La variación más frecuente en los valores de laboratorio del grupo TRAYENTA® y ($\geq 1\%$ más que en el grupo placebo) fue el aumento del ácido úrico (1,3% en el grupo placebo y 2,7% en el grupo TRAYENTA®).

No se observaron variaciones clínicamente significativas en los signos vitales en los pacientes tratados con TRAYENTA®.

SOBREDOSIFICACIÓN**Síntomas**

Durante los estudios clínicos controlados que se realizaron en personas sanas, dosis únicas hasta de 600 mg de Linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales de soporte, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo todo el material que no haya sido absorbido, monitoreo clínico e implementar medidas clínicas según necesidad.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Presentación

Envases con: 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC.

1809 Wilson Road – Columbus, Ohio 43228 – U.S.A.

Argentina:

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A., Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56488

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico.

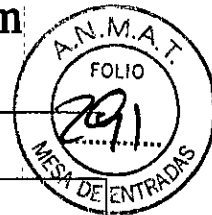
Fecha de última revisión:

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Autorizado

Página 16 de 20

V.F.



0282

INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TRAYENTA®
LINAGLIPTINA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada comprimido recubierto contiene:

Linagliptina 5 mg

Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry® Rosado (02F34337)

¿Para qué se utiliza TRAYENTA®?

Se utiliza para mejorar el control de la diabetes en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), junto con la dieta y el ejercicio, ya sea como monoterapia o sumado a otros fármacos tales como metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas e insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea) o metformina más sulfonilureas,

¿Cuándo no usar TRAYENTA®?

En caso de alergia (hipersensibilidad) al principio activo o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Generales

TRAYENTA® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se recomienda precaución cuando se usa Linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Tratamientos medicamentosos simultáneos

Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos y especialmente si se encuentra utilizando:

- fármacos para tratar la diabetes
- rifampicina

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M/N 15.551
Co-Director Técnico/Apoderado

V.F.

**0 2 8 2****Fertilidad, embarazo y lactancia****Embarazo**

Existen datos limitados sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA® durante el embarazo.

Lactancia

No puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/lactantes. TRAYENTA® no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA® sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

Sin embargo, se debe avisar a los pacientes que se han reportado casos de mareos. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

¿Cómo usar TRAYENTA®?**Adultos**

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. TRAYENTA® puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales, ni alteraciones hepáticas, ni de edad avanzada.

Niños y adolescentes

TRAYENTA® no se recomienda para niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como el paciente la recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, TRAYENTA® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferidos por la Clasificación de los Sistemas Orgánicos (CSO) y MedDRA, reportados en pacientes de 18 estudios. (véase Tabla 1).

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderaado

Página 18 de 20

V.f.



0282

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA[®], como monoterapia o como tratamiento combinado (análisis combinado de los estudios controlados con placebo)

Reacciones adversas por esquema de tratamiento							
CSO	Linagliptina (monoterapia)	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Sulfonilurea	Linagliptina + Pioglitazona	Linagliptina + Insulina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + Metformina + inhibidor del SGLT2 [12]
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	nasofaringitis [50]
Trastornos del sistema inmune	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	Alergia (hipersensibilidad)	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipertrigliceridemia (aumento de triglicéridos en sangre)			Hipoglucemia (disminución de la glucosa en sangre)	
				Hiperlipidemia (aumento de lípidos en sangre)			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Tos	Tos	Tos	Tos	Tos	tos
Trastornos digestivos	Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis	Pancreatitis Constipación	Pancreatitis	pancreatitis
Otras exploraciones				Aumento de peso			
	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹	Aumento de la lipasa ¹

¹ sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite superior normal observado en los ensayos clínicos

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia fue la hipoglucemia con la triple combinación de Linagliptina más metformina más sulfonilurea. En ningún caso la hipoglucemia se clasificó como grave.

Reacciones adversas identificadas a través de la experiencia de comercialización

Durante la comercialización se han comunicado las siguientes reacciones adversas:

CSO	Reacción adversa
Trastornos del Sistema Inmune	Angioedema (inflamación de la piel, tejido mucoso y submucoso que suele afectar a la piel de la cara, alrededor de la boca, lengua y garganta)
	Urticaria (enfermedad de la piel en la que aparecen lesiones edematosas de contorno delimitado)
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	Erupción en la piel
Trastornos Gastrointestinales	Ulceración en la cavidad de la boca

V.F.

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.561
Co-Director Técnico/Asesorado



0 2 8 2

Sobredosis**Síntomas**

Durante los estudios clínicos que se realizaron en personas sanas, dosis únicas hasta de 600 mg de Linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales de soporte, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo todo el material que no haya sido absorbido, monitoreo clínico e implementación de medidas clínicas según necesidad.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Presentación

Envases con: 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC.

1809 Wilson Road – Columbus, Ohio 43228 – U.S.A.

Argentina:

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A..

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.488.

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

CONSULTE A SU MEDICO**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Página 20 de 20