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

DISPOSICIÓN Nº 7306

BUENOS AIRES, 26 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015703-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

DISPOSICIÓN Nº 7306

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 7306

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRAYENTA y nombre/s genérico/s LINAGLIPTINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,

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

DISPOSICIÓN Nº 7306

CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-015703-10-5

DISPOSICIÓN Nº: 7306

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7306

Nombre comercial: TRAYENTA

Nombre/s genérico/s: LINAGLIPTINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: WILSON ROAD, 1809, COLUMBUS, OHIO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. DEL LIBERTADOR 7208, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: TRAYENTA.

Clasificación ATC: A10BH05.

Indicación/es autorizada/s: SE INDICA PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN LOS ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO

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

7306

COMPLEMENTO DE LA ALIMENTACION Y LA ACTIVIDAD FISICA.

Concentración/es: 5 mg de LINAGLIPTINA

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LINAGLIPTINA 5 mg.

Excipientes: MANITOL 130.9 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 18 mg, ALMIDON DE MAIZ 18 mg, COPOVIDONA 5.4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.7 mg, OPADRY ROSADO (HIPROMELOSA 2.500 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.250 mg, TALCO 0.875 mg, , MACROGOL 6000 0.250 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.125 mg) 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 30 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS.

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

País de Consumo del Producto, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: WILSON ROAD, 1809, COLUMBUS, OHIO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. DEL LIBERTADOR 7208, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 7306

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7306

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015703-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7306, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRAYENTA

Nombre/s genérico/s: LINAGLIPTINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: WILSON ROAD, 1809, COLUMBUS, OHIO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. DEL LIBERTADOR 7208, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: TRAYENTA.

Clasificación ATC: A10BH05.

Indicación/es autorizada/s: SE INDICA PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN LOS ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO COMPLEMENTO DE LA ALIMENTACION Y LA ACTIVIDAD FISICA.

Concentración/es: 5 mg de LINAGLIPTINA

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LINAGLIPTINA 5 mg.

Excipientes: MANITOL 130.9 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 18 mg, ALMIDON DE MAIZ 18 mg, COPOVIDONA 5.4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.7 mg, OPADRY ROSADO (HIPROMELOSA 2.500 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.250 mg, TALCO 0.875 mg, , MACROGOL 6000 0.250 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.125 mg) 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO

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

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 30 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo del Producto, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: WILSON ROAD, 1809, COLUMBUS, OHIO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. DEL LIBERTADOR 7208, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a BOEHRINGER INGELHEIM S.A. el Certificado Nº 56488, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 OCT 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 7306

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7306

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

----------Información al Profesional----------

TRAYENTA®
LINAGLIPTINA

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

Cada comprimido recubierto contiene:
Linagliptina 5 mg
Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry ® Rosado (02F34337).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Hipoglucemiante.

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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de DPP-4, código ATC: A10BH05

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 -1 similar al glucagón y Polipéptido insulinotrópico 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*.

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 Liinagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c (-0,69 % de disminución ~~cambio~~ comparada con placebo), en pacientes con HbA1c basal de aproximadamente 8 %. Linagliptina mostró también mejoría significativa de la glucemia en ayunas, 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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados

Fdo. Marisa A. Gardione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMERICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Firm. ROMINA FABRÚ
Directora Técnica

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 Resistence) 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 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 fue evaluada 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 descensocomparado 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), 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. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

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, 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. 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 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 Linagliptinay metformina en comparación con monoterapia con

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Cardone
APODERADA
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMERICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 73 ENTRADA

metformina desde el inicio hasta la semana 24, (última observación llevada adelante) fue -0,[illegible] (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 ≥11%) tratados con Linagliptina 2,5-mg y metformina 1000-mg en un estudio abierto, dos veces por día. En este grupo de pacientes, la HbA1c basal media fue 11,8% y la GPA (Glucemia plasmática en ayunas) media fue 261,8-mg/dL. Se observó una disminución media desde los valores basales de -3,74% en la HbA1c (n=48) y de -81,2-mg/dL 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, que incluyó a todos 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 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 comparada- con placebo. Linagliptina 5-mg una vez por día y 2,5-mg 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. Linagliptina (2,5 mg dos veces por día y 5 mg una vez por día) también demostró mejoras significativas en la glucemia plasmática en ayunas (GPA), y una mayor proporción de pacientes alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0%, comparado 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 se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina

Fabio Marisa A. Cercione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

7306
Boehringer Ingelheim
A.N.M.A.T. FOLIO 134 FECHA DE ENTRADA

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 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 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 glucemia plasmática en ayunas (GPA) 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, y una mayor proporción de pacientes tendieron a alcanzar la meta de HbA1c (<7%), y una reducción de la HbA1c ≥0,5%. El peso corporal aumentó de manera significativa con el tratamiento inicial con Linagliptina en combinación con pioglitazona, ~~que~~ comparado con pioglitazona y placebo (1,1 kg).

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 ~~a~~ 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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMERICA
BOEHRINGER INGELHEIM

7306
Boehringer Ingelheim
A.N.M.A.T. FOLIO 25 INSCRIPCIONES INTERNACIONALES

Linaglipitna produjo mejoras significativas de la HbA1c (-0,59% de disminución comparado con placebo) a partir de la HbA1c basal media de 8,2%. Linagliptina también demostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y 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.

Factores de riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo, pre-especificado de eventos cardiovasculares adjudicados en forma independiente a partir de 8 estudios clínicos en fase III que comprendieron 5.239 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 significativamente menor para Linagliptina versus el placebo y los agentes de comparación activos combinados [Razón de riesgo 0,34 (Intervalo de confianza-95% 0,17; 0,70)].

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. 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,.

Distribución

El volumen de distribución aparente de Linagliptina 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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

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 <80mL/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 Linaglitpina 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.

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

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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Cantone
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMERICA
BOEHRINGER INGELHEIM

7306
Boehringer Ingelheim
A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Geriatría
No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad avanzada, dado que la edad no tiene un impacto de interés clínico respecto de la farmacocinética de Linagliptina.

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, hispánico, afro-americano y asiático.

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.

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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOA.
BOEHRINGER INGELHEIM

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.

El uso de linagliptina en combinación con insulina no se ha estudiado en forma adecuada.

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 ~~la~~ metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales; las pruebas *in vivo* muestran un bajo potencial de 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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marcas A. Cascione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

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*.

Warfarina: dosis diarias de 5 mg de Linagliptina no alteraron la farmacocinética de la 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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

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 la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos sobre farmacodinamia/toxicología en animales mostraron excreción de Linagliptina/sus metabolitos en la leche. 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 conjunto en 4.687 pacientes con DM2, de los cuales 4.040 pacientes recibieron una dosis de 5 mg.

A los estudios controlados con placebo ingresaron 3.749 pacientes, de los cuales 2.566 recibieron la dosis terapéutica de 5 mg de linagliptina. 2.360 pacientes fueron expuestos a 5 mg de linagliptina una vez por día durante ≥ 12 semanas.

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 (53,8% vs. 55,0%).

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 (3,6% vs. 2,3 %).

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 PPARγ], adicional a sulfonilurea y adicional a metformina más sulfonilurea).

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMERICA
BOEHRINGER INGELHEIM

DRA. JOMINA FABRI
Apoderada Técnica

306
A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

Los estudios controlados con placebo incluyen 13 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

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferidos por la Clasificación de los Sistemas Orgánicos (CSO) y MedDRA, reportados en pacientes que recibieron 5-mg de TRAYENTA® en los 13 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 + Metformina + Sulfonilurea**
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis	nasofaringitis	nasofaringitis	nasofaringitis	nasofaringitis
Trastornos del sistema inmune	hipersensibilidad	hipersensibilidad	hipersensibilidad	hipersensibilidad	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición					hipoglucemia
			hipertrigliceridemia		
				hiperlipidemia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	tos	tos	tos	tos
Trastornos digestivos	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis
Otras exploraciones				aumento de peso	

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

7306
Boehringer Ingelheim
A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

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 (7,6 %; n=196) fue leve (6,8 %; n=175) o moderada (0,8%; n=21). En ningún caso la hipoglucemia se clasificó como grave.

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. Las variación más frecuente en los valores de laboratorio del grupo TRAYENTA® y (≥ 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 x 10, 14, 28, 30, 56, 60, 40, 84, 90, 100 y 120 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.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Farm. Marisa A. Cardone
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____.
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú
Fecha de última revisión: mm/aa

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

----------Información al Paciente----------

TRAYENTA®
LINAGLIPTINA

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 ~~como ser~~ metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas o metformina más sulfonilureas.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

¿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.

El uso de Linagliptina en combinación con insulina no se ha estudiado en forma adecuada.

Tratamientos medicamentosos simultáneos
Comuníquele 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

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

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Carbone
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMERICA
BOEHRINGER INGELHEIM

7306
Boehringer Ingelheim
A.N.M.A.T. FOLIO 145 FECHA DE ENTRADA

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 12 estudios. (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 + Metformina + Sulfonilurea**
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis	nasofaringitis	Nasofaringitis	Nasofaringitis	nasofaringitis
Trastornos del sistema inmune	Alergia (hipersensibilidad)	alergia (hipersensibilidad)	alergia (hipersensibilidad)	alergia (hipersensibilidad)	alergia (hipersensibilidad)
Trastornos del metabolismo y la nutrición					hipoglucemia (disminución d ela glucosa en sangre)
			hipertrigliceridemia (aumento de triglicéridos en sangre)		

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Cardone
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FABRÚ

A.N.M.A.T. FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

	Reacciones adversas por esquema de tratamiento				
CSO	**Linagliptina (monoterapia)**	**Linagliptina + Metformina**	**Linagliptina + Sulfonilurea**	**Linagliptina + Pioglitazona**	**Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea**
				hiperlipidemia (aumento de lípidos en sangre)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	tos	tos	tos	tos
Trastornos digestivos	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis
Otras exploraciones				aumento de peso	

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia fue la hipoglucemia con ~~bajo~~ la triple combinación de ~~,~~ Linagliptina más metformina más sulfonilurea.

En ningún caso la hipoglucemia se clasificó como grave.

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 ~~institución~~implementación de medidas clínicas según necesidad.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Presentación

Envases con x 10, 14, 28, 30, 56, 60, 40, 84, 90, 100 y 120 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.

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Marisa A. Carzone
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

7306

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____.
Dir. Téc.: Farm. Romina Farrú
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

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAM.
BOEHRINGER INGELHEIM

Farm. ROMINA FARRÚ

2011 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

7306

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A. FOLIO 15 MESA DE ENTRADA

Proyecto de Texto para Estuche

TRAYENTA®
LINAGLIPTINA 5 mg

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

30 comprimidos recubiertos

BI Logo

Cada comprimido recubierto contiene:
Linagliptina 5 mg
Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry ® Rosado (02F34337)

Vía de administración oral.
Indicación, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:
Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No almacenar a temperatura superior a 30°C

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.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____.
Dir. Téc.: Farm. Romina Farrú

L:
FF
FV

Nota : Idem para todas la presentaciones propuestas

Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556

7306

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO 16 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Texto para Estuche

TRAYENTA®
LINAGLIPTINA 5 mg

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

30 comprimidos recubiertos

BI Logo

Cada comprimido recubierto contiene:
Linagliptina 5 mg
Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry ® Rosado (02F34337)

Vía de administración oral.
Indicación, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:
Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No almacenar a temperatura superior a 30°C

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.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____.
Dir. Téc.: Farm. Romina Farrú

L:
FF
FV

Nota : Idem para todas la presentaciones propuestas

Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Tecnica M.N. 4556

7306

Boehringer Ingelheim

I.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Texto para Estuche

TRAYENTA®
LINAGLIPTINA 5 mg

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

30 comprimidos recubiertos

BI Logo

Cada comprimido recubierto contiene:
Linagliptina 5 mg
Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry ® Rosado (02F34337)

Vía de administración oral.
Indicación, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:
Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No almacenar a temperatura superior a 30°C

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.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____.
Dir. Téc.: Farm. Romina Farrú

L:
FF
FV

Nota : Idem para todas la presentaciones propuestas

Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO

Farm. ROMINA FARRU
Directora Tecnica M.N. 14556