

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trajenta 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido recubierto con película de color rojo claro, redondo, de 8 mm de diámetro, grabado con la inscripción "D5" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trajenta está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos:

como **monoterapia**

- en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

como **tratamiento en combinación**

- en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- en combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante.

Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de Trajenta en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 75 años es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Trajenta puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

No debe utilizarse Trajenta en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo.

En los ensayos clínicos de linagliptina en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo.

Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección 4.8).

Se sabe que las sulfonilureas provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Evaluación *in vitro* de interacciones

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación *in vivo* de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos.

Sulfonilureas: la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

Ritonavir: la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1% a la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

Rifampicina: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C_{max} de la linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

Sulfonilureas: la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la C_{max} de la glibenclamida. Puesto que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

Digoxina: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P.

Warfarina: dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única.

Simvastatina: dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supraterapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la C_{max} plasmática, en un 10 %.

Anticonceptivos orales: la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trajenta durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Trajenta, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de Trajenta en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Trajenta en un total de 4.687 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 4.040 pacientes recibieron la dosis de 5 mg.

En ensayos controlados con placebo, se incluyeron 3.749 pacientes y se trataron 2.566 pacientes con la dosis terapéutica de 5 mg de linagliptina. 2.360 pacientes fueron expuestos a linagliptina 5 mg una vez al día durante ≥ 12 semanas.

En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (53,8 % frente a 55,0 %). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (3,6 % frente a 2,3 %).

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,7 % frente a un 7,6 % en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, un 5 % de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de la linagliptina. Un 86,8 % de éstas fueron leves y un 13,2 % fueron moderadas. Ninguna de las hipoglucemias se clasificó como grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (2 acontecimientos en 2.566 pacientes que recibieron linagliptina frente a cero en 1.183 pacientes que recibieron placebo).

Listado tabulado de reacciones adversas

A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron y mostraron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina y añadida a metformina más una sulfonilurea).

Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina:

- en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas
- en monoterapia con una duración ≥ 12 semanas
- en combinación con metformina
- en combinación con metformina + sulfonilurea

A continuación se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia y en combinación o *add-on* (ver tabla 1) por régimen de tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes MedDRA.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia y en combinación o *add-on* (análisis conjunto de ensayos controlados con placebo)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Reacciones adversas por régimen de tratamiento		
	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea
Infecciones e infestaciones			
<i>Nasofaringitis</i>	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
<i>Hipersensibilidad</i>	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
<i>Hipoglucemia</i>			muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
<i>Tos</i>	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
<i>Pancreatitis</i>	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

4.9 Sobredosis

Síntomas

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej.: eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH05

Mecanismo de acción

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad *in vitro* de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

Eficacia y seguridad clínica

Para evaluar la eficacia y la seguridad se realizaron 8 ensayos de fase III aleatorizados y controlados en los que tomaron parte 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, de los que 3.319 fueron tratados con linagliptina. Estos estudios incluyeron 929 pacientes de 65 años y mayores que tomaban linagliptina. También hubo 1.238 pacientes con insuficiencia renal leve y 143 pacientes con insuficiencia renal moderada que tomaban linagliptina. La linagliptina una vez al día produjo mejoras clínicamente significativas en el control glucémico, sin cambios clínicamente relevantes en el peso corporal. Las reducciones en la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo sexo, edad, insuficiencia renal e índice de masa corporal (IMC). Se asoció un nivel basal más alto de la HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA1c entre los pacientes asiáticos (0,8 %) y los de raza blanca (0,5 %) en el conjunto de los ensayos.

Linagliptina en monoterapia para pacientes que no cumplen los requisitos para metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg de linagliptina una vez al día produjo una mejora significativa en la HbA1c (cambio de -0,69 % en comparación con placebo), en pacientes con un nivel basal de HbA1c de aproximadamente un 8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

También se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en pacientes para los que el tratamiento con metformina es inapropiado, por intolerancia o por estar contraindicada debido a insuficiencia renal, en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0,57 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA1c de 8,09 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar al placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA1c de 8 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina y sulfonilurea

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg comparada con placebo, en pacientes no tratados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c (un cambio de -0,62 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA1c de 8,14 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa postprandial (GPP) de los pacientes a las 2 horas, en comparación con placebo.

Datos de 24 meses de linagliptina, añadida a metformina en comparación con glibeprida

En un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glibeprida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA1c fueron de -0,16 % con linagliptina (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) y -0,36 % con glibeprida (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) con una diferencia media de tratamiento del 0,20 % (97,5 % IC: 0,09, 0,299). La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que la del grupo de glibeprida (36,1 %). Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en pacientes tratados con glibeprida (-1,39 frente a + 1,29 kg).

Linagliptina añadida al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave, datos de 12 semanas controlados con placebo (medicación de base estable) y extensión de 40 semanas controlada por placebo (medicación de base ajustable)

La eficacia y seguridad de la linagliptina también se evaluaron en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal grave en un estudio doble ciego frente a placebo de 12 semanas de duración, durante las cuales los tratamientos glucémicos de base se mantuvieron estables. La mayoría de los pacientes (80,5 %) recibieron insulina como terapia de base, sola o en combinación con otros antidiabéticos orales tales como sulfonilurea, glinida y pioglitazona. Hubo un período adicional de tratamiento de seguimiento de 40 semanas, durante el cual se permitieron ajustes de dosis en los tratamientos antidiabéticos de base.

La linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA1c (un cambio de -0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor basal medio de HbA1c de 8,2 %. La diferencia observada en la HbA1c sobre el placebo fue de -0,72 % tras 52 semanas.

El peso corporal no fue significativamente diferente entre los grupos. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue mayor que la observada en el placebo debido a un

aumento de episodios hipoglucémicos asintomáticos. No hubo ninguna diferencia entre grupos en acontecimientos hipoglucémicos graves.

Riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo y pre-especificado de episodios cardiovasculares adjudicados de manera independiente en 8 estudios clínicos de fase III (variando de 18 semanas a 12 meses de duración) con 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio principal de valoración: la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable, fue significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados y al placebo [cociente de riesgos 0,34 (intervalo de confianza del 95 % 0,17; 0,70)]. En total, hubo 11 episodios primarios en linagliptina y 23 en los comparadores. Hasta ahora no hay evidencia de un incremento del riesgo CV, pero el número de acontecimientos en los ensayos clínicos fue bajo, lo que imposibilita conclusiones en firme.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con linagliptina en uno o más de los grupos de población pediátrica con diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la linagliptina se ha descrito ampliamente en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, la linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue en general similar en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la C_{max} en 2 horas y disminuyó la C_{max} en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC_{0-72h}. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C_{max} y T_{max} ; por tanto, la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l hasta el 75-89 % a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la

unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

Biotransformación

Tras una dosis oral de 10 mg de [¹⁴C] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la linagliptina.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un ensayo abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de la linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con sujetos sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (ACr) en leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con DMT2 y insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DMT2 y una función renal normal. El aclaramiento de creatinina se determinó con medidas de aclaramiento de creatinina urinaria de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina en sangre en base a la fórmula de Cockcroft-Gault:

$ACr = (140 - \text{edad}) \times \text{peso}/72 \times \text{creatinina sérica} [\times 0,85 \text{ para mujeres}]$, donde la edad se expresa en años, el peso en kg y la creatinina sérica en mg/dl.

En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de la linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que la linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), el AUC medio y la C_{max} de la linagliptina fueron similares a los de los controles sanos correspondientes. No se propone un ajuste de la dosis de linagliptina para pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Índice de masa corporal (IMC)

No se requiere un ajuste de dosis en función del IMC. El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos anteriores a la autorización de comercialización se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m².

Sexo

No se requiere un ajuste de dosis en función del sexo. Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad hasta los 80 años, ya que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años, el paciente mayor tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

Población pediátrica

Todavía no se han realizado ensayos que caractericen la farmacocinética de la linagliptina en pacientes pediátricos.

Raza

No se precisa un ajuste de dosis en función de la raza. Según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispánico, africano y asiático, la raza no tuvo ningún efecto evidente sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en los estudios de fase I específicos en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos, se observó que las características farmacocinéticas de la linagliptina eran similares.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

A dosis repetidas de linagliptina de más de 300 veces la exposición humana, los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal.

En ratas, se observaron efectos en los órganos reproductores, tiroides y órganos linfoides a más de 1.500 veces la exposición humana. En perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. En monos cinomolgos, el hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 450 veces la exposición humana. A más de 100 veces la exposición humana, el resultado más frecuente en estos monos fue irritación del estómago.

La linagliptina y su principal metabolito no mostraron potencial genotóxico.

Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas o ratones macho. No se considera que una incidencia significativamente mayor de linfoma maligno solo en ratones hembra a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) sea relevante para humanos (explicación: incidencia no relacionada con el tratamiento pero causada por una incidencia previa altamente variable). Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación a la carcinogénesis en humanos.

El NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y la teratogénesis en ratas se estableció en > 900 veces la exposición humana. El NOAEL para la toxicidad materna, embriofetal y sobre la descendencia en ratas fue de 49 veces la exposición humana. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a > 1000 veces la exposición humana. Se obtuvo un NOAEL de 78 veces la exposición humana para la toxicidad embriofetal en conejos y para la toxicidad materna el NOAEL fue de 2,1 veces la exposición humana. Por tanto, se considera poco probable que la linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol

Almidón pregelatinizado (de maíz)

Almidón de maíz

Copovidona

Estearato de magnesio

Película de recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Macrogol (6000)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters unidos perforados de aluminio/PVC/copolímero acrílico de acetato de polivinilo en envases que contienen 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. Titular de la autorización de fabricación responsable de la liberación de los lotes**
- B. Condiciones o restricciones de dispensación y uso**
- C. Otras condiciones y requerimientos de la autorización de comercialización**

A. Titular de la autorización de fabricación responsable de la liberación de los lotes

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

B. Condiciones o restricciones de dispensación y uso

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. Otras condiciones y requerimientos de la Autorización de Comercialización

• ***Sistema de farmacovigilancia***

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

• ***Plan de Gestión de Riesgos (PGR)***

El TAC se compromete a realizar las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

• ***Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento***

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trajenta 5 mg comprimidos recubiertos con película
Linagliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/001 10 comprimidos
EU/0/00/000/002 14 comprimidos
EU/0/00/000/003 28 comprimidos
EU/0/00/000/004 30 comprimidos
EU/0/00/000/005 56 comprimidos
EU/0/00/000/006 60 comprimidos
EU/0/00/000/007 84 comprimidos
EU/0/00/000/008 90 comprimidos
EU/0/00/000/009 98 comprimidos
EU/0/00/000/010 100 comprimidos
EU/0/00/000/011 120 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trajenta 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PRECORTADOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trajenta 5 mg comprimidos
Linagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Trajenta 5 mg comprimidos recubiertos con película Linagliptina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, personal sanitario o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, personal sanitario o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Trajenta y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Trajenta
3. Cómo tomar Trajenta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trajenta
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRAJENTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trajenta contiene el principio activo linagliptina que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como “antidiabéticos orales”. Los antidiabéticos orales se utilizan para tratar niveles altos de azúcar en sangre. Actúan ayudando al organismo a disminuir el nivel de azúcar en su sangre.

Trajenta se utiliza para tratar la “diabetes tipo 2” en adultos, si la enfermedad no se puede controlar de forma adecuada con un medicamento antidiabético oral (metformina o sulfonilureas) o dieta y ejercicio por si solos. Trajenta se puede utilizar junto con otros medicamentos antidiabéticos orales (metformina o sulfonilureas, p. ej. glimepirida, glipizida).

Es importante que siga los consejos sobre la dieta y el ejercicio indicados por su médico o personal sanitario.

2. ANTES DE TOMAR TRAJENTA

No tome Trajenta

- si es alérgico (hipersensible) a la linagliptina o a cualquiera de los demás componentes de Trajenta indicados en la sección 6, “Composición de Trajenta”.

Tenga especial cuidado con Trajenta

Antes de iniciar el tratamiento con Trajenta, compruebe con su médico o farmacéutico si usted:

- padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce insulina) o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).

Trajenta no debe usarse para tratar estos cuadros médicos;

- está tomando un medicamento antidiabético conocido como “sulfonilurea” (p. ej. glimepirida, glipizida), su médico puede querer reducir su dosis de sulfonilurea cuando la tome junto con Trajenta para evitar niveles demasiado bajos de azúcar en sangre;

- ha tenido reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que tome para controlar la cantidad de azúcar en su sangre.

Las lesiones cutáneas diabéticas son una complicación frecuente de la diabetes. Se le aconseja que siga las recomendaciones sobre cuidados de piel y pies indicadas por su médico o personal sanitario.

Niños y adolescentes

Trajenta no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

La experiencia en pacientes de más de 75 años es limitada.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, debe informar a su médico si está utilizando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína. Éstos pueden utilizarse para controlar los ataques epilépticos (convulsiones) o el dolor crónico.
- Rifampicina. Éste es un antibiótico utilizado para tratar infecciones como la tuberculosis.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de tomar Trajenta si está embarazada o planea quedarse embarazada. Es preferible evitar usar Trajenta si está embarazada. Se desconoce si Trajenta es perjudicial para el feto.

Consulte a su médico si quiere dar el pecho mientras toma este medicamento. Se desconoce si Trajenta pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Trajenta no tiene ninguna influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tomar Trajenta en combinación con los medicamentos llamados sulfonilureas puede producir niveles demasiado bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), que puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

3. CÓMO TOMAR TRAJENTA

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de Trajenta indicadas por su médico. Consulte a su médico, personal sanitario o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal de Trajenta es un comprimido de 5 mg una vez al día. Puede tomar Trajenta con o sin alimentos.

El médico puede prescribirle Trajenta junto con otro medicamento antidiabético oral. Recuerde tomar todos los medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

Si toma más Trajenta del que debiera

Si toma más Trajenta del que debiera, consulte con un médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Trajenta

- Si se olvida de tomar una dosis de Trajenta, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si falta poco tiempo para su siguiente toma, no tome la dosis que olvidó.

- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Nunca tome dos dosis en el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Trajenta

No deje de tomar Trajenta sin consultar antes a su médico. Sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar al dejar de tomar Trajenta.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Trajenta puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata

Debe dejar de tomar Trajenta y acudir inmediatamente a su médico si experimenta los siguientes síntomas de una bajada de azúcar en sangre: temblor, sudoración, ansiedad, visión borrosa, cosquilleo en los labios, palidez, cambios de humor o confusión (hipoglucemia). La hipoglucemia (frecuencia: muy frecuente, afecta a más de 1 de cada 10 pacientes) es un efecto adverso identificado para la combinación de Trajenta más metformina y más sulfonilurea.

Algunos pacientes han presentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad, ver a continuación para la frecuencia), que pueden ser graves, incluyendo exantema (reacción de la piel), ronchas y hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede provocar dificultad para respirar o tragar (angioedema, urticaria), y pitos y dificultad para respirar (hiperreactividad bronquial).

Inflamación del páncreas, con independencia de otros tratamientos con otros antidiabéticos orales (pancreatitis; frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Trajenta solo:

- Poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes): inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), tos
- Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones alérgicas (hipersensibilidad)

Algunos pacientes han presentados los siguientes efectos adversos mientras tomaban Trajenta y metformina:

- Poco frecuentes: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tos

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Trajenta, metformina y una sulfonilurea:

- Frecuencia no conocida: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRAJENTA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Trajenta después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice Trajenta si el envase está deteriorado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Trajenta

- El principio activo es linagliptina.
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) contiene 5 mg de linagliptina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio
Película de recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, macrogol, óxido de hierro rojo (E172)

Aspecto de Trajenta y contenido del envase

- Trajenta 5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos con película de color rojo claro, redondos, de 8 mm de diámetro, grabados con la inscripción “D5” en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra.
- Trajenta se presenta en blísters unidos perforados de aluminio/PVC/ copolímero acrílico de acetato de polivinilo. Los tamaños de envase son de 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase en su país.

Titular de la autorización de la comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.