

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 adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como:
monoterapia

- cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal;

tratamiento en combinación

- con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

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 o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina 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.

Personas de edad avanzada

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

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

Los comprimidos pueden 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 incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

No se debe utilizar linagliptina 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 tratamiento en combinación 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 y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con linagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con la mediana de un período de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con un placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento de Trajenta; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de Trajenta. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Penfigoide bulloso

Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes tratados con linagliptina. En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo. Se debe interrumpir Trajenta si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

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.

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.

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 % 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.

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).

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 diarias 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 linagliptina 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 linagliptina, 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 linagliptina 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

La influencia de linagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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 (63,4 % frente a 59,1 %). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (4,3 % frente a 3,4 %).

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la “hipoglucemia”, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,8 % frente a un 7,6 % en el placebo.

En los ensayos controlados con placebo, un 4,9 % de los pacientes experimentaron “hipoglucemia” como reacción adversa de la linagliptina. De éstas, un 4,0 % fueron leves, un 0,9 % fueron moderadas y un 0,1 % se clasificaron como de intensidad grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo).

Tabla de reacciones adversas

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

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
- en combinación con metformina y empagliflozina
- en combinación con insulina, con o sin metformina

En la tabla siguiente (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia o en combinación según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del 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 ($< 1/10.000$) o 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 o en combinación en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad (p. ej., hiperreactividad bronquial)	poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia ¹	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Pancreatitis	rara [#]
Estreñimiento ²	poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Angioedema*	rara
Urticaria*	rara
Exantema*	poco frecuente
Penfigoide bulloso	rara [#]
Exploraciones complementarias	
Amilasa elevada	poco frecuente
Lipasa elevada**	frecuente

* Basado en la experiencia poscomercialización

** Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos

Basado en el estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA), ver también más adelante

¹ Reacción adversa observada en combinación con metformina más sulfonilurea

² Reacción adversa observada en combinación con insulina

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA)

En el estudio CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida (ver sección 5.1). En el estudio se incluyó a 3.494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y a 3.485 pacientes tratados con el placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la observada en los pacientes tratados con el placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron similares al perfil de seguridad de la linagliptina previamente conocido.

En la población tratada, se notificaron acontecimientos de hipoglucemia grave (que requirieron asistencia) en el 3,0 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 3,1 % de los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando sulfonilureas al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,0 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 1,7 % en los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 4,9 % en los tratados con el placebo.

En el período de observación global del estudio, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con el placebo.

En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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 insulínico 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 de forma dependiente de la glucosa, 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 A_{1c} (HbA_{1c}) 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 HbA_{1c} con una mayor reducción de la HbA_{1c}. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA_{1c} 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 HbA_{1c} (cambio de -0,69 % en comparación con placebo), en pacientes con un nivel basal de HbA_{1c} de aproximadamente un 8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (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 HbA_{1c}, (un cambio de -0,57 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA_{1c} 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 a la del 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 HbA_{1c}, (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (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 HbA_{1c} (un cambio de -0,62 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8,14 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP) de los pacientes a las 2 horas, en comparación con placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y empagliflozina

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina y empagliflozina (10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)), un tratamiento de adición de linagliptina 5 mg de 24 semanas de duración proporcionó reducciones en la media ajustada de HbA_{1c} respecto al valor basal de -0,53 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0,32 % [IC del 95 % -0,52, -0,13]) y de -0,58 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0,47 % [IC del 95 % -0,66, -0,28]), respectivamente. Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes con

HbA_{1c} basal $\geq 7,0$ % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA_{1c} objetivo de < 7 % comparado con placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con insulina

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg añadida a insulina sola o en combinación con metformina y/o pioglitazona en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, (-0,65 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA_{1c} de 8,3 %. Asimismo, la linagliptina proporcionó mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y una mayor proporción de pacientes alcanzaron una HbA_{1c} de $< 7,0$ % en comparación con placebo. Esto se alcanzó con una dosis de insulina estable (40,1 UI). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos. Los efectos sobre los lípidos plasmáticos fueron insignificantes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo (22,2 % linagliptina; 21,2 % placebo).

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

En un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA_{1c} fueron de -0,16 % con linagliptina (nivel basal medio de HbA_{1c} de 7,69 %) y -0,36 % con glimepirida (nivel basal medio de HbA_{1c} 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 glimepirida (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 glimepirida (-1,39 frente a + 1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento añadido 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 tratamiento de base, solo 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 HbA_{1c} (un cambio de -0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor basal medio de la HbA_{1c} de 8,2 %. La diferencia observada en la HbA_{1c} 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.

Linagliptina como tratamiento añadido en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2

En un estudio doble ciego de 24 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de los medicamentos antidiabéticos de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, después de las cuales se permitieron ajustes. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en HbA_{1c} (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor basal medio de HbA_{1c} de 7,8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA fue un estudio aleatorizado de 6.979 pacientes con diabetes tipo 2 con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida que recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptina (3.494) o con un placebo (3.485) añadidos al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c}, los factores de riesgo CV y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó a 1.211 (17,4 %) pacientes \geq 75 años y a 4.348 (62,3 %) pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19 % de la población tenía un TFGe entre \geq 45 y $<$ 60 ml/min/1,73 m², el 28 % de la población tenía un TFGe entre \geq 30 y $<$ 45 ml/min/1,73 m² y el 15 % tenía un TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m². El valor medio de HbA_{1c} al inicio del estudio era del 8,0 %.

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable principal cardiovascular, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE). El criterio de valoración renal compuesto se definió como muerte por causas renales o insuficiencia renal terminal sostenida o disminución sostenida igual o superior al 40 % del TFGe.

Después de una mediana de seguimiento de 2,2 años, la linagliptina, añadida al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos mayores cardiovasculares ni renales. No se observó un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que era una variable adjudicada adicionalmente, en comparación con el tratamiento habitual sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (ver tabla 2).

Tabla 2 Criterios de valoración cardiovasculares y renales por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	(IC del 95 %)
Número de pacientes	3.494		3.485		
Criterio de valoración compuesto CV principal (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Criterio de valoración compuesto renal secundario (muerte por causas renales, insuficiencia renal terminal, disminución sostenida igual al 40 % del TFGe)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalidad por cualquier causa	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Muerte por causas CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* P-A = pacientes-años

** Ensayo de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95 % para la razón de riesgos instantáneos es inferior a 1,3

En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio desde normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o desde microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgos instantáneos estimada fue de 0,86 (IC del 95 % 0,78, 0,95) para la linagliptina en comparación con el placebo.

Estudio de seguridad cardiovascular de la linagliptina (CAROLINA)

El estudio CAROLINA fue un estudio aleatorizado de 6.033 pacientes con diabetes tipo 2 en fase temprana y con un elevado riesgo CV o complicaciones establecidas que recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptina (3.023) o con 1-4 mg de glimepirida (3.010) añadidas al tratamiento convencional (que incluía el tratamiento de base con metformina en el 83 % de los pacientes) conforme a las directrices locales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La población del estudio tenía una media de edad de 64 años e incluyó a 2.030 (34 %) pacientes \geq 70 años. La población del estudio incluyó a 2.089 (35 %) pacientes con enfermedad cardiovascular y a 1.130 (19 %) pacientes con insuficiencia renal con un TFGe < 60 ml/min/1,73 m² al inicio del estudio. El valor medio de HbA_{1c} al inicio del estudio era del 7,15 %.

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable principal cardiovascular, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE).

Después de una mediana de seguimiento de 6,25 años, la linagliptina no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos mayores cardiovasculares (ver tabla 3) en comparación con la glimepirida. Los resultados fueron uniformes en los pacientes tratados con o sin metformina.

Tabla 3 Acontecimientos adversos mayores cardiovasculares (MACE) y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1-4 mg)		Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	
Número de pacientes	3.023		3.010		
Criterio de valoración compuesto CV principal (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidad por cualquier causa	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Muerte por causas CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* P-A = pacientes-años

** Ensayo de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95 % para la razón de riesgos instantáneos es inferior a 1,3

Para el periodo completo de tratamiento (mediana del tiempo de tratamiento, 5,9 años), la tasa de pacientes con hipoglucemia moderada o grave fue del 6,5 % con linagliptina frente al 30,9 % con glimepirida, y se produjo hipoglucemia grave en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina frente al 2,2 % de los tratados con glimepirida.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular 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 Tmax) 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 e 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:

$ACr = (140 - \text{edad}) \times \text{peso}/72 \times \text{creatinina sérica}$ [$\times 0,85$ 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 IMC 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.

Personas 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

Un ensayo pediátrico de fase 2 examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas coincidieron con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostró superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la mínima inhibición de DPP-4 (72% frente a 32%, $p = 0,0050$) y una reducción cuantitativamente mayor sobre el cambio medio ajustado respecto al valor basal de HbA_{1c} (-0,63% frente a -0,48%, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precaución.

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, hispano, 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 linfomas malignos 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 > 1.000 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

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Macrogol (6000)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters unidos perforados de alu/alu 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 con película.

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

EU/1/11/707/001 (10 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/002 (14 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/003 (28 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/004 (30 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/005 (56 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/006 (60 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/007 (84 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/008 (90 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/009 (98 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/010 (100 x 1 comprimidos)
EU/1/11/707/011 (120 x 1 comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 24 de agosto de 2011
Fecha de la última renovación: 22 de marzo de 2016

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. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

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 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
84 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 x 1 comprimidos recubiertos con película
98 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película
120 x 1 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 de la vista y del alcance 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/1/11/707/001 10 x1 comprimidos
EU/1/11/707/002 14 x1 comprimidos
EU/1/11/707/003 28 x1 comprimidos
EU/1/11/707/004 30 x1 comprimidos
EU/1/11/707/005 56 x1 comprimidos
EU/1/11/707/006 60 x1 comprimidos
EU/1/11/707/007 84 x1 comprimidos
EU/1/11/707/008 90 x1 comprimidos
EU/1/11/707/009 98 x1 comprimidos
EU/1/11/707/010 100 x1 comprimidos
EU/1/11/707/011 120 x1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trajenta 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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 este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Trajenta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trajenta
3. Cómo tomar Trajenta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trajenta
6. Contenido del envase e 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 sí solos. Trajenta se puede utilizar junto con otros medicamentos antidiabéticos, p. ej., metformina, sulfonilureas (p. ej. glimepirida, glipizida), empagliflozina o insulina.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trajenta

No tome Trajenta

- si es alérgico a la linagliptina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Trajenta 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 una “sulfonilurea” (p. ej. glimepirida, glipizida), su médico puede querer reducir su dosis de sulfonilurea cuando la tome junto con Trajenta para evitar que sus niveles de azúcar en sangre bajen demasiado.
- ha tenido reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que tome para controlar la cantidad de azúcar en su sangre.
- tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Si tiene síntomas de pancreatitis aguda, como dolor de estómago (dolor abdominal) grave y persistente, debe consultar con su médico.

Si encuentra una ampolla en la piel podría ser un signo de una enfermedad denominada penfigoide bulloso. Su médico podría indicarle que interrumpa Trajenta.

Las lesiones cutáneas diabéticas son una complicación frecuente de la diabetes. Siga las recomendaciones sobre el cuidado de la piel y los pies indicadas por su médico o enfermero.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Trajenta

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si Trajenta es perjudicial para el feto. Por lo tanto, es preferible evitar usar Trajenta si está embarazada.

Se desconoce si Trajenta pasa a la leche materna. Su médico debe decidir si interrumpe la lactancia o si interrumpe/ se abstiene del tratamiento con Trajenta.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Trajenta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Tomar Trajenta en combinación con los medicamentos llamados sulfonilureas y/o insulina puede producir un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia), que puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro. Sin embargo, se pueden recomendar análisis de glucosa en sangre más frecuentes para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando Trajenta se combina con una sulfonilurea y/o insulina.

3. Cómo tomar Trajenta

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada 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 debe

Si toma más Trajenta del que debe, 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, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) es un efecto adverso identificado cuando Trajenta se toma junto con metformina y una sulfonilurea.

Algunos pacientes han presentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad; frecuencia poco frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) mientras tomaban Trajenta solo o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, que pueden ser graves, incluyendo pitos y dificultad para respirar (hiperreactividad bronquial; frecuencia no conocida, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Algunos pacientes presentaron exantema (reacción de la piel; frecuencia poco frecuente), ronchas (urticaria; frecuencia rara, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) e hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede provocar dificultad para respirar o tragar (angioedema; frecuencia rara). Si experimenta alguno de los signos de enfermedad mencionados anteriormente, deje de tomar Trajenta y acuda rápidamente a su médico. Su médico le puede recetar un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Algunos pacientes han experimentado inflamación del páncreas (pancreatitis; frecuencia rara, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) mientras tomaban Trajenta solo o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Deje de tomar Trajenta y consulte a un médico de inmediato si observa alguno de los efectos adversos graves siguientes:

- Dolor intenso y persistente en el abdomen (área del estómago), que puede reflejarse en la espalda, así como náuseas y vómitos, pues esto podría ser un indicio de un páncreas inflamado (pancreatitis).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Trajenta solo o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes:

- Frecuentes: niveles elevados de la enzima lipasa en sangre.
- Poco frecuentes: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), tos, estreñimiento (en combinación con insulina), niveles elevados de la enzima amilasa en sangre.
- Raros: ampollas en la piel (penfigoide bulloso).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Trajenta

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

No utilice este medicamento 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.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e 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 (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).

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/aluminio. Los tamaños de envase son 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 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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose a los representantes locales del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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