

**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.

Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población.

### 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. En la experiencia post-comercialización con linagliptina, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. 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 han notificado casos poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. 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 graves. 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 y mostraron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina, añadida a meformina 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  $\geq 12$  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 y en combinación o add-on por régimen de tratamiento 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 (frecuencias identificadas a partir de un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo) en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

	Reacciones adversas por régimen de tratamiento				
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + Insulina	Linagliptina + Metformina + Empagliflozina
Infecciones e infestaciones					
<i>Nasofaringitis</i>	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
Hipersensibilidad (p. ej. hiperreactividad bronquial)	poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	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	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
<i>Pancreatitis</i>	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
<i>Estreñimiento</i>				poco frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
<i>Angioedema*</i>	rara				
<i>Urticaria*</i>	rara				
<i>Exantema*</i>	poco frecuente				
<i>Penfigoide bulloso*</i>	frecuencia no conocida				
Exploraciones complementarias					
<i>Aumento de la amilasa</i>	rara	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
<i>Aumento de la lipasa**</i>	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente

\* Basado en la experiencia poscomercialización

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

#### 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 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 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 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 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 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 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 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 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 HbA1c 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 HbA1c basal  $\geq 7,0$  % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA1c 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 HbA1c, (-0,65 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA1c de 8,3 %. Asimismo, la linagliptina proporcionó mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y una mayor proporción de pacientes alcanzaron una HbA1c 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 HbA1c fueron de -0,16 % con linagliptina (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) y -0,36 % con glimepirida (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 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 HbA1c (un cambio de -0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor basal medio de la 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.

#### *Linagliptina como tratamiento añadido en personas de edad avanzada (edad $\geq$ 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  $\geq$  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 HbA1c (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor basal medio de HbA1c 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.

#### *Riesgo cardiovascular (CV)*

En un metanálisis prospectivo de episodios CV adjudicados de manera independiente en 19 estudios clínicos (variando de 18 semanas a 24 meses de duración) con 9.459 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del riesgo CV. 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 no-significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados y placebo [cociente de riesgos 0,78 (intervalo de confianza del 95 % 0,55; 1,12)]. En total, hubo 60 episodios primarios en linagliptina y 62 en los comparadores. Hasta ahora no hay evidencia de un incremento del riesgo cardiovascular, pero el número de episodios en los ensayos clínicos imposibilita conclusiones en firme. Sin embargo, los episodios CV fueron similares entre linagliptina y placebo (1,03 % con linagliptina frente a 1,35 % con placebo).

### *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 T<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> en 2 horas y disminuyó la C<sub>max</sub> en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC<sub>0-72h</sub>. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub>; 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  $\geq 30$  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 [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C] 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  $C_{\text{max}}$  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/m<sup>2</sup>.

### *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  $\geq 10$  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 HbA1c (-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

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.
- tengan o hayan 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.

### **Personas de edad avanzada**

La experiencia en pacientes de más de 80 años es limitada. Por lo tanto, se debe tratar cuidadosamente a estos pacientes.

### **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), que pueden ser graves, incluyendo pitos y dificultad para respirar (hiperreactividad bronquial; frecuencia no conocida, mientras tomaban Trajenta solo, 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 no conocida, mientras tomaban Trajenta solo).

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:

- Frecuentes: niveles aumentados de la enzima lipasa en sangre.
- Poco frecuentes: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), tos, reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Raros: niveles aumentados de la enzima amilasa en sangre.

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

- Frecuentes: niveles aumentados de la enzima lipasa en sangre.
- Poco frecuentes: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tos, niveles aumentados de la enzima amilasa en sangre.

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

- Frecuentes: niveles aumentados de la enzima lipasa en sangre.
- Poco frecuentes: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tos, pancreatitis, estreñimiento.
- Frecuencia no conocida: niveles aumentados de la enzima amilasa en sangre.

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

- Frecuentes: niveles aumentados de la enzima lipasa en sangre.
- Poco frecuentes: reacciones alérgicas (hipersensibilidad), niveles aumentados de la enzima amilasa en sangre.
- Frecuencia no conocida: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), tos.

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

- Frecuentes: niveles aumentados de la enzima lipasa en sangre.
- Poco frecuentes: niveles aumentados de la enzima amilasa en sangre.
- Frecuencia no conocida: inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis), reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tos.

Otros efectos adversos de Trajenta incluyen:

- Frecuencia no conocida: 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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473 922

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 055 42571

**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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**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>.