

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trajenta 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de linagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido redondo, com 8 mm de diâmetro, revestido por película vermelha clara, com a impressão “D5” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trajenta é indicado em adultos com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo da glicemia, em:
monoterapia

- quando a metformina é inadequada devido a intolerância ou contraindicada devido a compromisso renal

terapêutica de associação

- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, incluindo insulina, quando estes não proporcionam um controlo adequado da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para os dados disponíveis para as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de linagliptina é de 5 mg uma vez por dia. Quando a linagliptina é associada à metformina, a dose de metformina deve ser mantida, sendo a linagliptina administrada concomitantemente. Quando a linagliptina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode considerar-se uma dose menor da sulfonilureia ou insulina, para diminuir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4)

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico de linagliptina em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Os estudos farmacocinéticos sugerem que não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático, embora não exista experiência clínica com estes doentes.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia da linagliptina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos, a qualquer hora do dia. Se for esquecida uma dose, esta deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

A linagliptina não deve ser utilizada em doentes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Hipoglicemia

A linagliptina, em monoterapia, apresentou uma incidência de hipoglicemia comparável à do placebo. Em ensaios clínicos com a linagliptina, em terapêutica de associação com medicamentos não suscetíveis de causarem hipoglicemia (metformina), a incidência de hipoglicemia notificada com a linagliptina foi semelhante à do placebo.

Quando se adicionou linagliptina a uma sulfonilureia (em doentes já em tratamento com metformina), a incidência de hipoglicemia foi superior à do placebo (ver secção 4.8).

Sabe-se que as sulfonilureias e insulina causam hipoglicemia. Por isso, recomenda-se precaução na utilização da linagliptina em associação com uma sulfonilureia e/ou insulina. Pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina (ver secção 4.2).

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Foi observada pancreatite aguda em doentes a tomar linagliptina. Num estudo de segurança cardiovascular e renal (CARMELINA), com um período de observação mediano de 2,2 anos, foi relatada pancreatite aguda confirmada por adjudicação em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina e em 0,1% dos doentes tratados com placebo. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Trajenta deve ser interrompido; se houver confirmação de pancreatite aguda, o tratamento com Trajenta não deve ser reiniciado. Deve haver precaução em doentes com história de pancreatite.

Penfigoide bolhoso

Foi observado penfigoide bolhoso em doentes a tomar linagliptina. No estudo CARMELINA, foi relatado penfigoide bolhoso em 0,2% dos doentes a fazerem tratamento com linagliptina e em nenhum doente com placebo. Caso se suspeite de penfigoide bolhoso, Trajenta deve ser descontinuado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Avaliação *in vitro* de interações

A linagliptina é um inibidor competitivo fraco da CYP3A4 e um inibidor fraco a moderado do mecanismo desta isoenzima, mas não inibe outras isoenzimas do CYP. Não é um indutor de isoenzimas do CYP.

A linagliptina é um substrato da glicoproteína-P e inibe com baixa potência o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína-P. Com base nestes resultados e nos estudos de interações *in vivo*, considera-se pouco provável que a linagliptina cause interações com outros substratos da glicoproteína-P.

Avaliação *in vivo* de interações

Efeitos de outros medicamentos sobre a linagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos administrados concomitantemente é baixo.

Rifampicina: a administração concomitante múltipla de 5 mg de linagliptina com rifampicina, um potente indutor da glicoproteína-p e da CYP3A4, resultou numa redução de 39,6% e 43,8% da AUC e da C_{max} da linagliptina no estado estacionário, respetivamente, e numa redução de cerca de 30% da inibição da DPP-4 no vale. Assim, a eficácia total da linagliptina pode não ser atingida, quando em associação com indutores fortes da glicoproteína-P, particularmente se estes forem administrados durante longos períodos de tempo. A administração concomitante de outros indutores potentes da glicoproteína-P e da CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, não foi estudada.

Ritonavir: a administração concomitante de uma única dose oral de 5 mg de linagliptina e várias doses orais de 200 mg de ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da CYP3A4, aumentou a AUC e a C_{max} da linagliptina duas e três vezes, respetivamente. As concentrações da forma não ligada, que são normalmente menos de 1% com doses terapêuticas de linagliptina, aumentaram 4-5 vezes após a administração concomitante com ritonavir. Simulações de concentrações plasmáticas no estado estacionário de linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento da exposição não está associado a um aumento da acumulação. Estas alterações da farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes. Por conseguinte, não são de esperar interações clinicamente relevantes com outros inibidores da glicoproteína-P/CYP3A4.

Metformina: a administração concomitante de múltiplas doses de 850 mg de metformina três vezes por dia com 10 mg de linagliptina uma vez por dia não alterou de forma clinicamente significativa a farmacocinética da linagliptina em voluntários saudáveis.

Sulfonilureias: a farmacocinética no estado estacionário de 5 mg de linagliptina não foi alterada com a administração concomitante de de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

Efeitos da linagliptina sobre outros medicamentos

Em estudos clínicos, conforme adiante se descreve, a linagliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, da gliburida, da sinvastatina, da varfarina, da digoxina ou dos contraceptivos orais, fornecendo evidências *in vivo* de uma baixa tendência para causar interações medicamentosas com substratos da CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, da glicoproteína-P e do transportador catiónico orgânico (OCT).

Metformina: a administração concomitante de múltiplas doses diárias de 10 mg de linagliptina com 850 mg de metformina, um substrato do OCT, não teve qualquer efeito relevante sobre a farmacocinética da metformina em voluntários saudáveis. Por isso, a linagliptina não é um inibidor do transporte mediado pelo OCT.

Sulfonilureias: a administração concomitante de múltiplas doses orais de 5 mg de linagliptina e de uma única dose oral de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) resultou numa redução clinicamente não relevante de 14% da AUC e da C_{max} da glibenclamida. Como a glibenclamida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, estes dados também sustentam a conclusão de que a linagliptina não é um inibidor da CYP2C9. Não são de esperar interações clinicamente significativas com outras sulfonilureias (como, por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida) as quais, à semelhança da glibenclamida, são eliminadas principalmente pela CYP2C9.

Digoxina: A administração concomitante de doses múltiplas diárias de 5 mg de linagliptina com doses múltiplas de 0,25 mg de digoxina não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da digoxina em voluntários saudáveis. Por isso, a linagliptina não é um inibidor *in vivo* do transporte mediado pela glicoproteína-P.

Varfarina: A administração de múltiplas doses diárias de 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética da varfarina S(-) ou R(+), um substrato da CYP2C9, administrada numa única dose.

Sinvastatina: A administração de múltiplas doses diárias de linagliptina teve um efeito mínimo sobre a farmacocinética, no estado estacionário, da sinvastatina, um substrato sensível da CYP3A4, em voluntários saudáveis. Após a administração concomitante de uma dose supraterapêutica de 10 mg de linagliptina com 40 mg de sinvastatina todos os dias, durante 6 dias, a AUC plasmática da sinvastatina aumentou 34% e a C_{max} plasmática 10%.

Contraceptivos orais: A administração concomitante de 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado estacionário do levonorgestrel nem do etinilestradiol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de linagliptina em mulheres grávidas não foi estudada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de linagliptina durante a gravidez.

Amamentação

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de linagliptina/metabolitos no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com linagliptina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito da linagliptina na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da linagliptina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia, especialmente quando há associação com uma sulfonilureia e/ou insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Na análise agrupada dos ensaios controlados com placebo, a incidência global de acontecimentos adversos em doentes que receberam placebo foi semelhante à da linagliptina 5 mg (63,4% versus 59,1%).

A interrupção da terapêutica devido a acontecimentos adversos foi superior nos doentes que receberam placebo em comparação com linagliptina 5 mg (4,3% versus 3,4%).

A reação adversa mais frequentemente notificada foi “hipoglicemia”, observada em 14,8% na terapêutica de associação tripla linagliptina + metformina + sulfonilureia versus 7,6% no placebo.

Nos estudos controlados com placebo, 4,9% dos doentes tiveram “hipoglicemia” como reação adversa com a linagliptina. Destas, 4,0% foram ligeiras, 0,9% foram moderadas e 0,1% foram classificadas como graves em termos de intensidade. Foi notificada, mais frequentemente, pancreatite nos doentes aleatorizados para a linagliptina (7 acontecimentos em 6.580 doentes que receberam linagliptina versus 2 em 4.383 doentes que receberam placebo).

Tabela de reações adversas

Devido ao impacto da terapêutica de base nas reações adversas (por exemplo, nas hipoglicemias), as reações adversas foram analisadas com base nos respectivos regimes terapêuticos (monoterapia, em associação com metformina, em associação com metformina mais sulfonilureia, e em associação com insulina).

Os estudos controlados com placebo incluíram estudos em que a linagliptina foi administrada

- em monoterapia com uma duração máxima de 4 semanas
- em monoterapia com uma duração ≥ 12 semanas
- em associação com metformina
- em associação com metformina + sulfonilureia
- em associação com metformina e empagliflozina
- em associação com insulina, com ou sem metformina

As reações adversas classificadas por Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) e termos preferidos MedDRA, notificadas em doentes tratados com 5 mg de linagliptina em estudos com dupla ocultação, em monoterapia ou como terapêutica de associação, são apresentadas na tabela abaixo (ver tabela 1).

As reações adversas são apresentadas por frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas notificadas em doentes tratados com linagliptina 5 mg por dia em monoterapia ou em terapêutica combinada em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização

Classe de Sistema de Órgãos Reação adversa	<u>Frequência da reação adversa</u>
Infeções e infestações	
Nasofaringite	pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade (ex. hiper-reatividade brônquica)	pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hipoglicemia ¹	muito frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	pouco frequente
Doenças gastrointestinais	
Pancreatite	raro [#]
Obstipação ²	pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Angioedema*	raro
Urticária*	raro
Erupção cutânea*	pouco frequente
Penfigoide bolhoso	raro [#]
Exames complementares de diagnóstico	
Amilase aumentada	pouco frequente
Lipase aumentada**	frequente

* Com base na experiência de pós-comercialização

** Com base nos aumentos da lipase > 3xLSN observados nos ensaios clínicos

Com base no *Estudo de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)*, ver também abaixo

¹ Reação adversa observada em combinação com metformina + sulfonilureia

² Reação adversa observada em combinação com insulina

Estudo de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)

O estudo CARMELINA avaliou a segurança cardiovascular e renal da linagliptina *versus* placebo em doentes com diabetes tipo 2 e com um risco CV aumentado evidenciado por antecedentes de doença macrovascular ou renal estabelecida (ver secção 5.1). O estudo incluiu 3494 doentes tratados com linagliptina (5 mg) e 3485 doentes tratados com placebo. Ambos os tratamentos foram adicionados à terapêutica padrão com o objetivo de alcançar os padrões regionais de controlo de HbA_{1c} e de fatores de risco CV. A incidência global de acontecimentos adversos e de acontecimentos adversos graves em doentes a receber linagliptina foi similar à que foi observada nos doentes a receber placebo. Os dados de segurança deste estudo estavam em concordância com o perfil de segurança anterior conhecido da linagliptina.

Na população tratada, foram relatados acontecimentos hipoglicémicos graves (que exigiram suporte) em 3,0% dos doentes a receberem linagliptina e em 3,1% com placebo. Entre os doentes que estavam medicados com sulfonilureia no início do estudo, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,0% nos

doentes tratados com linagliptina e de 1,7% nos doentes tratados com placebo. Entre os doentes que estavam medicados com insulina no início do estudo, a incidência de hipoglicemia grave foi de 4,4% nos doentes tratados com linagliptina e de 4,9% nos doentes tratados com placebo.

No período de observação global do estudo foi relatada pancreatite aguda confirmada por adjudicação em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina e em 0,1% dos doentes tratados com placebo.

No estudo CARMELINA, foi relatado penfigoide bulhoso em 0,2% dos doentes tratados com linagliptina e em nenhum doente tratado com placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em ensaios clínicos controlados com indivíduos saudáveis, doses únicas até 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 vezes a dose recomendada) foram geralmente bem toleradas. Não há experiência com doses superiores a 600 mg em seres humanos.

Terapêutica

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas habituais de suporte, nomeadamente remover o medicamento não absorvido do trato gastrointestinal, fazer monitorização clínica e instituir medidas clínicas, se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), código ATC: A10BH05

Mecanismo de ação

A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4, EC 3.4.14.5), uma enzima envolvida na inativação das hormonas incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo-1 semelhante ao glucagon e polipeptídeo insulínico dependente da glucose). Estas hormonas são rapidamente degradadas pela enzima DPP-4. Ambas as hormonas incretinas estão envolvidas na regulação fisiológica da homeostase da glucose. As incretinas são segregadas a um baixo nível basal ao longo do dia, e o seu nível eleva-se imediatamente a seguir às refeições. A GLP-1 e a GIP aumentam a biossíntese e a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas na presença de níveis glicémicos normais e elevados. Além disso, a GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, originando uma diminuição da produção hepática de glucose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz e reversível à DPP-4, originando assim uma elevação sustentada dos níveis de incretinas e um prolongamento da sua atividade. A linagliptina aumenta de forma dependente da glucose a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon, o que resulta numa melhoria global da homeostase da glucose. A linagliptina liga-se seletivamente à DPP-4, demonstrando uma seletividade >10.000 vezes relativamente à DPP-8 ou à DPP-9 *in vitro*.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados 8 ensaios controlados e aleatorizados de fase III, que envolveram 5.239 doentes com diabetes tipo 2, dos quais 3.319 foram tratados com linagliptina, para avaliar a eficácia e a segurança. Participaram nestes estudos 929 doentes com idade igual ou superior a 65 anos em tratamento com linagliptina. Houve também 1.238 doentes com compromisso renal ligeiro e 143 doentes com

compromisso renal moderado em tratamento com linagliptina. A administração de linagliptina uma vez por dia originou melhorias clinicamente significativas do controlo da glicemia, sem alterações clinicamente relevantes do peso corporal. As reduções da hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) foram semelhantes em vários subgrupos incluindo sexo, idade, compromisso renal e índice de massa corporal (IMC). Um valor inicial mais elevado de HbA_{1c} foi associado a uma maior redução da HbA_{1c}. Houve uma diferença significativa na redução da HbA_{1c} entre doentes asiáticos (0,8%) e doentes de raça branca (0,5%) nos estudos agrupados.

Linagliptina em monoterapia em doentes não elegíveis para a metformina

A eficácia e segurança da linagliptina em monoterapia foram avaliadas num estudo controlado por placebo com dupla ocultação, com a duração de 24 semanas. O tratamento com 5 mg de linagliptina uma vez por dia proporcionou uma melhoria significativa da HbA_{1c} (alteração de -0,69% em comparação com o placebo) em doentes com um valor inicial de HbA_{1c} de cerca de 8%. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia plasmática em jejum (GPJ) e na glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP), comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com linagliptina foi semelhante à do placebo.

A eficácia e segurança da linagliptina em monoterapia também foram avaliadas em doentes para os quais a metformina é inadequada devido a intolerância ou contraindicada devido a compromisso renal, num estudo controlado por placebo com dupla ocultação com a duração de 18 semanas. A linagliptina mostrou melhorias significativas na HbA_{1c} (alteração de -0,57 % em comparação com placebo), relativamente a uma HbA_{1c} inicial média de 8,09%. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia plasmática em jejum (GPJ) comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com linagliptina foi semelhante à do placebo.

Linagliptina em associação com terapêutica com metformina

A eficácia e segurança da linagliptina em associação com metformina foram avaliadas num estudo controlado por placebo, com dupla ocultação, com a duração de 24 semanas. A linagliptina mostrou melhorias significativas na HbA_{1c}, (variação de -0,64% em comparação com placebo) relativamente a uma HbA_{1c} inicial média de 8%. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia plasmática em jejum (GPJ) e na glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP), comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com linagliptina foi semelhante à do placebo.

Linagliptina como complemento da terapêutica de associação com metformina e sulfonilureias

Foi realizado um estudo controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e a segurança de linagliptina 5 mg, em comparação com placebo, em doentes com a glicemia não adequadamente controlada com uma combinação de metformina e uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhorias significativas na HbA_{1c}, (variação de -0,62 % em comparação com placebo) relativamente a uma HbA_{1c} inicial média de 8,14%. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia plasmática em jejum (GPJ) e na glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) comparativamente com placebo.

Linagliptina como complemento da terapêutica de associação com metformina e empagliflozina

Nos doentes inadequadamente controlados com metformina e empagliflozina [10 mg (n = 247) ou 25 mg (n = 217)], o tratamento de 24 semanas com terapêutica complementar com linagliptina 5 mg resultou em reduções médias ajustadas da HbA_{1c} de -0,53% face ao valor inicial (diferença significativa face ao complemento com placebo de -0,32% (IC 95% -0,52; -0,13) e -0,58% (diferença significativa face ao complemento com placebo de -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28) respetivamente. Uma proporção maior, estatisticamente significativa, de doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7,0\%$ e tratados com linagliptina 5 mg alcançaram o objetivo de HbA_{1c} < 7% quando comparados com o placebo.

Linagliptina em associação à terapêutica com insulina

A eficácia e segurança da associação de 5 mg linagliptina à insulina isoladamente ou em associação com metformina e/ou pioglitazona foi avaliada num estudo controlado por placebo com dupla ocultação, com 24 semanas de duração. A linagliptina proporcionou melhorias significativas na HbA_{1c} (-0,65% comparativamente ao placebo) relativamente a uma HbA_{1c} inicial média de 8,3%. A

linagliptina também proporcionou melhorias significativas da glicemia plasmática em jejum (GPJ) e uma maior proporção de doentes a atingir a HbA_{1c} alvo de <7,0%, comparativamente com placebo. Este valor foi alcançado com uma dose de insulina estável (40,1 UI). O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Os efeitos sobre os lípidos plasmáticos foram negligenciáveis. A incidência observada de hipoglicemia em doentes tratados com linagliptina foi semelhante ao placebo (22,2% linagliptina; 21,2% placebo).

Dados de 24 meses de linagliptina em associação com metformina em comparação com glimepirida
Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg ou de glimepirida (dose média 3 mg) em doentes com um controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia, as reduções médias da HbA_{1c} foram de -0,16% com a linagliptina (valor inicial médio de HbA_{1c} de 7,69%) e de -0,36% com a glimepirida (valor inicial médio de HbA_{1c} de 7,69%) com uma diferença média de tratamento de 0,20% (IC 97,5%: 0,09; 0,299). A incidência de hipoglicemia no grupo da linagliptina (7,5%) foi significativamente menor do que no grupo da glimepirida (36,1%). Os doentes tratados com linagliptina mostraram uma redução média significativa do peso corporal relativamente ao valor inicial, em contraste com um aumento ponderal significativo nos doentes tratados com glimepirida (-1,39 vs +1,29 kg).

Linagliptina como terapêutica combinada em doentes com compromisso renal grave, dados de 12 semanas de controlo com placebo (base estável) e extensão de 40 semanas de controlo com placebo (base ajustada)

A eficácia e segurança da linagliptina também foram avaliadas em doentes com diabetes tipo 2 com compromisso renal grave num estudo com dupla ocultação versus placebo, com a duração de 12 semanas, durante o qual as terapêuticas glicémicas de base se mantiveram estáveis. Muitos doentes (80,5%) receberam insulina como terapêutica de base, em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais tais como sulfonilureia, glinida e pioglitazona. Houve um período de seguimento adicional de 40 semanas de tratamento durante o qual foram permitidos ajustes posológicos nas terapêuticas antidiabéticas de base.

A linagliptina contribuiu para melhorias significativas na HbA_{1c} (alteração de -0,59% face a placebo, após 12 semanas), relativamente a um valor inicial médio de HbA_{1c} de 8,2%. A diferença observada na HbA_{1c} em relação ao placebo foi -0,72% após 52 semanas.

O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com linagliptina foi superior à encontrada com placebo devido a um aumento dos acontecimentos hipoglicémicos assintomáticos. Não houve qualquer diferença nos acontecimentos hipoglicémicos graves entre os grupos.

Linagliptina como terapêutica combinada em idosos (idade ≥ 70 anos) com diabetes tipo 2

A eficácia e segurança da linagliptina em idosos (idade ≥70 anos) com diabetes tipo 2 foram avaliadas num estudo com dupla ocultação com 24 semanas de duração. Os doentes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapêutica de base. As doses dos medicamentos antidiabéticos de base foram mantidas estáveis durante as primeiras 12 semanas, após o que foram permitidos ajustes. A linagliptina proporcionou melhorias significativas na HbA_{1c} (alteração de -0,64% comparativamente com o placebo, após 24 semanas) relativamente a uma HbA_{1c} inicial média de 7,8%. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia plasmática em jejum (GPJ) comparativamente ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.

Estudo de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)

O CARMELINA foi um estudo aleatorizado em 6979 doentes com diabetes tipo 2, com um risco CV aumentado evidenciado por antecedentes de doença macrovascular ou renal estabelecida, tratados com linagliptina 5 mg (3494) ou placebo (3485), em adição à terapêutica padrão com o objetivo de alcançar os padrões regionais de controlo de HbA_{1c} e de fatores de risco CV e doença renal. A população do estudo incluiu 1211 (17,4%) doentes com ≥ 75 anos de idade e 4348 (62,3%) doentes com compromisso renal. Aproximadamente 19% da população tinha uma TFG_e ≥ 45 a

< 60 ml/min/1,73 m², 28% da população tinha uma TFG_e ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m² e 15% tinha uma TFG_e < 30 ml/min/1,73 m². A HbA_{1c} média no início do estudo foi de 8,0%.

O estudo foi concebido para demonstrar a não inferioridade do parâmetro de avaliação final primário cardiovascular, composto por uma primeira ocorrência de morte cardiovascular ou de um enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou de um AVC não fatal (3P-MACE). O parâmetro de avaliação final renal composto foi definido como morte renal ou doença renal terminal sustentada ou como uma redução sustentada de 40% ou mais da TFG_e.

Após um seguimento mediano até 2,2 anos, a linagliptina, quando adicionada ao tratamento padrão, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* nem de acontecimentos com desfecho a nível renal. Não houve aumento do risco de hospitalização devido a insuficiência cardíaca, o qual foi um parâmetro de avaliação adicional observado em comparação com o tratamento padrão sem linagliptina em doentes com diabetes tipo 2 (ver tabela 2).

Tabela 2 Resultados cardiovasculares e renais por grupo de tratamento no estudo CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razão do risco (IC 95%)
	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	
Número de doentes	3.494		3.485		
Composto CV primário (morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Composto renal secundário (morte renal, DRT, diminuição mantida de 40% na TFG _e)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalidade devida a todas as causas	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Morte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalização devida a insuficiência cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY=anos doente

** Teste de não inferioridade para demonstrar que a faixa superior do IC de 95% para a razão do risco é inferior a 1,3

Nas análises de progressão da albuminúria (alteração de normoalbuminúria para micro ou macroalbuminúria, ou de microalbuminúria para macroalbuminúria), a razão do risco estimada foi de 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para a linagliptina *versus* placebo.

Estudo de segurança cardiovascular com linagliptina (CAROLINA)

O CAROLINA foi um estudo aleatorizado em 6.033 doentes com diabetes tipo 2 recente e um risco CV aumentado ou complicações estabelecidas que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.023) ou glicemipirida 1–4 mg (3.010) em adição à terapêutica padrão (incluindo terapêutica de base com metformina em 83% dos doentes), com o objetivo de alcançar os padrões regionais de controlo de HbA_{1c} e de fatores de risco CV. A média etária da população do estudo foi de 64 anos e incluiu 2.030 (34%) doentes com ≥70 anos de idade. A população do estudo incluiu 2.089 (35%) doentes com

doença cardiovascular e 1.130 (19%) doentes com compromisso renal com uma TFGe <60 ml/min/1,73 m² no início do estudo. A HbA_{1c} média no início do estudo foi de 7,15%.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do parâmetro de avaliação final primário cardiovascular que é composto pela primeira ocorrência de morte cardiovascular, ou enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou AVC não fatal (3P-MACE).

Após um seguimento mediano de 6,25 anos, a linagliptina não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (ver tabela 3) comparativamente com a glimepirida. Os resultados foram consistentes nos doentes tratados com ou sem metformina.

Tabela 3 Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1-4 mg)		Razão de risco (IC 95%)
	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1.000 PY*	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1.000 PY*	
Número de doentes	3.023		3.010		
Composto CV primário (morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidade por todas as causas	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalização devida a insuficiência cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PY= anos doente

** Teste de não inferioridade para demonstrar que a faixa superior do IC de 95% para a razão do risco é inferior a 1,3

Durante todo o período de tratamento (tempo mediano em tratamento de 5,9 anos), a taxa de doentes com hipoglicemia moderada ou grave foi de 6,5% com a linagliptina *versus* 30,9% com a glimepirida, sendo que a hipoglicemia grave ocorreu em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina *versus* 2,2% com glimepirida.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com linagliptina em um ou mais subgrupos da população pediátrica com diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da linagliptina foi extensivamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Após administração oral de uma dose de 5 mg a voluntários saudáveis ou doentes, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) atingidas 1,5 horas após a administração.

As concentrações plasmáticas da linagliptina diminuem de forma trifásica, com uma semivida terminal longa (a semivida terminal da linagliptina é superior a 100 horas), o que está relacionado sobretudo com a ligação forte e saturável da linagliptina à DPP-4, não contribuindo para a acumulação do medicamento. A semivida efetiva para acumulação da linagliptina, determinada a partir da

administração oral de doses múltiplas de 5 mg de linagliptina, é de cerca de 12 horas. Após a administração de 5 mg de linagliptina uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas pela terceira dose. A AUC plasmática da linagliptina aumentou cerca de 33% após a administração de doses de 5 mg no estado estacionário comparativamente com a primeira dose. Os coeficientes de variação intraindividual e interindividual da AUC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respetivamente). Devido à ligação da linagliptina à DPP-4, dependente da concentração, a farmacocinética da linagliptina baseada na exposição total não é linear; na verdade, a AUC plasmática total da linagliptina aumentou menos do que proporcionalmente à dose, enquanto a AUC não ligada aumenta de forma aproximadamente proporcional à dose. No geral, a farmacocinética da linagliptina foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de cerca de 30%. A administração concomitante de linagliptina com alimentos (uma refeição rica em gorduras) prolongou o tempo até à C_{max} em 2 horas e diminuiu-a em 15%, mas não se observou qualquer influência sobre a AUC_{0-72h} . Não é de esperar qualquer efeito clinicamente relevante das alterações da C_{max} e T_{max} ; por conseguinte, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

Devido à ligação aos tecidos, o volume médio aparente de distribuição no estado estacionário após a administração intravenosa de uma dose única de 5 mg de linagliptina a indivíduos saudáveis é de cerca de 1.110 litros, o que mostra que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas do plasma humano depende da concentração, diminuindo de cerca de 99% a 1 nmol/l para 75-89% a ≥ 30 nmol/l, o que reflete a saturação da ligação à DPP-4 com o aumento da concentração da linagliptina. Com concentrações elevadas, onde existe uma saturação total da DPP-4, 70-80% da linagliptina estava ligada a outras proteínas do soro que não a DPP-4, pelo que 30-20% se encontrava sob a forma livre no plasma.

Biotransformação

Após uma dose oral de 10 mg de [^{14}C] linagliptina, cerca de 5% da radioatividade foi excretada na urina. O metabolismo tem um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detetado um metabolito principal com uma exposição relativa de 13,3% da linagliptina no estado estacionário; verificou-se que este é farmacologicamente inativo e que, por isso, não contribui para a atividade que a linagliptina tem de inibição da DPP-4 no plasma.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral de [^{14}C] linagliptina a indivíduos saudáveis, cerca de 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou na urina (5%) até 4 dias após a administração. A depuração renal no estado estacionário foi de cerca de 70 ml/min.

Populações especiais

Compromisso renal

Foi realizado um estudo aberto, com doses múltiplas, para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em doentes com vários graus de insuficiência renal crónica, em comparação com indivíduos-controlo com função renal normal. O estudo incluiu doentes com insuficiência renal classificada com base na depuração da creatinina em ligeira (50 a <80 ml/min), moderada (30 a <50 ml/min) ou grave (<30 ml/min), bem como doentes com nefropatia em fase terminal (ESRD) submetidos a hemodiálise. Foram também comparados doentes com DMT2 e compromisso renal grave (<30 ml/min) com doentes com DMT2 e função renal normal. A depuração da creatinina foi medida através dos valores da depuração urinária de creatinina ao longo de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de Cockcroft-Gault: $CrCl = (140 - idade) \times peso / 72 \times$ creatinina sérica [x 0,85 para mulheres], em que a idade é em anos, o peso em kg, e a creatinina sérica em mg/dl. Em condições de estado estacionário, a exposição à linagliptina em doentes com compromisso renal ligeiro foi comparável à de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso renal moderado, observou-se um aumento moderado da exposição de cerca de 1,7 vezes em comparação com os indivíduos de controlo. A exposição em doentes com DMT2 e insuficiência renal

grave foi cerca de 1,4 vezes maior do que em doentes com DMT2 e função renal normal. As previsões da AUC da linagliptina no estado estacionário em doentes com ESRD sugeriram uma exposição comparável à dos doentes com compromisso renal moderado ou grave. Além disso, não é de esperar que a linagliptina seja eliminada, em grau significativo do ponto de vista terapêutico, por hemodiálise ou diálise peritoneal. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico da linagliptina em doentes com qualquer grau de insuficiência renal.

Compromisso hepático

Em doentes não diabéticos com insuficiência hepática ligeira, moderada ou grave (segundo a classificação da escala Child-Pugh), a AUC média e a C_{max} da linagliptina foram semelhantes às observadas em controlos saudáveis, após a exposição a múltiplas doses de 5 mg de linagliptina. Não se propõe qualquer ajuste posológico da linagliptina em doentes diabéticos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave.

Índice de Massa Corporal (IMC)

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base no IMC. O IMC não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base numa análise farmacocinética de dados populacionais da Fase I e da Fase II. Os ensaios clínicos realizados antes da Autorização de Introdução no Mercado foram realizados com um IMC máximo de 40 kg/m².

Sexo

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base no sexo. O sexo não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base numa análise farmacocinética de dados populacionais da Fase I e da Fase II.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade até 80 anos, pois a idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base numa análise farmacocinética de dados populacionais da Fase I e da Fase II. Os idosos (65-80 anos; os doentes mais idosos tinham 78 anos) apresentaram concentrações plasmáticas da linagliptina comparáveis às dos indivíduos mais novos.

População pediátrica

Um estudo pediátrico de Fase II examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica de 1 mg e 5 mg de linagliptina em crianças e adolescentes com ≥ 10 a < 18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as que foram observadas em indivíduos adultos. A linagliptina 5 mg revelou superioridade sobre 1 mg no que diz respeito à inibição mínima da DPP-4 (72% vs 32%, $p=0,0050$) e uma redução numericamente superior no que diz respeito à alteração média ajustada da HbA_{1c} (-0,63% vs -0,48%, n.s.) em relação ao início do estudo. Dada a natureza limitada do conjunto de dados, os resultados devem ser interpretados com precaução.

Raça

Não é necessário ajuste posológico com base na raça. A raça não teve qualquer efeito óbvio sobre as concentrações plasmáticas da linagliptina com base numa análise conjunta dos dados farmacocinéticos disponíveis, que incluía doentes de origem caucasiana, hispânica, africana e asiática. Observaram-se também características farmacocinéticas da linagliptina semelhantes em estudos dedicados de fase I em voluntários saudáveis japoneses, chineses e caucasianos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Fígado, rins e trato gastrointestinal são os principais órgãos-alvo de toxicidade em ratinhos e ratos com doses repetidas de linagliptina superiores a 300 vezes as doses de exposição humana.

Os efeitos sobre os órgãos reprodutores, a tiroide e os órgãos linfoides de ratos foram observados com doses mais de 1500 vezes superiores às doses de exposição humana. Observaram-se fortes reações pseudoalérgicas em cães com doses médias que causaram alterações cardiovasculares secundárias, consideradas específicas dos cães. O fígado, os rins, o estômago, os órgãos reprodutores, o timo, o

baço e os nódulos linfáticos foram órgãos-alvo de toxicidade em macacos cynomolgus com uma exposição mais de 450 vezes superior à exposição humana. Com uma exposição 100 vezes superior à humana, a irritação do estômago foi o principal indício nestes macacos.

A linagliptina e o seu principal metabolito não mostraram potencial genotóxico. Estudos de carcinogenicidade oral com a duração de 2 anos em ratos e ratinhos não revelaram evidências de carcinogenicidade em ratos nem em ratinhos macho. A incidência significativamente mais elevada de linfoma maligno apenas em ratinhos fêmea com a dose máxima (>200 vezes a exposição humana) não é considerada relevante para os seres humanos (explicação: não está relacionada com o tratamento, devendo-se a uma incidência de base altamente variável). Com base nestes estudos, não há razões para preocupação relativa a carcinogenicidade em seres humanos.

O NOAEL relativo a fertilidade, desenvolvimento precoce do embrião e teratogenicidade em ratos foi definido como sendo >900 vezes superior à exposição humana. O NOAEL relativo a toxicidade materna, do embrião e das crias em ratos foi 49 vezes superior à a exposição humana. Não se observaram efeitos teratogénicos em coelhos com níveis >1000 vezes superiores à exposição humana. Foi deduzido um NOAEL de 78 vezes a exposição humana a partir da toxicidade embriofetal em coelhos, e para a toxicidade materna, o NOAEL foi 2,1 vezes a exposição humana. Considera-se, por isso, improvável que a linagliptina afete a reprodução com exposição terapêutica em seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol

Amido pré-gelificado (milho)

Amido de milho

Copovidona

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Macrogol (6000)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters unidose de alu/alu perfurados em embalagens contendo 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 e 120 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 2011
Data da última renovação: 22 de março de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grécia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trajenta 5 mg comprimidos revestidos por película
linagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de linagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 x 1 comprimidos revestidos por película
14 x 1 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimidos revestidos por película
60 x 1 comprimidos revestidos por película
84 x 1 comprimidos revestidos por película
90 x 1 comprimidos revestidos por película
98 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
120 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Trajenta 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS (PERFURADOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trajenta 5 mg comprimidos
Linagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Trajenta 5 mg comprimidos revestidos por película Linagliptina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Trajenta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Trajenta
3. Como tomar Trajenta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Trajenta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trajenta e para que é utilizado

Trajenta contém a substância ativa linagliptina, que pertence a um grupo de medicamentos chamados “antidiabéticos orais”. Os antidiabéticos orais são utilizados para tratar níveis elevados de açúcar no sangue. Estes medicamentos atuam ajudando o organismo a diminuir o nível de açúcar no seu sangue.

Trajenta é utilizado para o tratamento da “diabetes tipo 2” em adultos, quando não se consegue controlar adequadamente a doença com um medicamento antidiabético oral (metformina ou sulfonilureias) ou com dieta e exercício isoladamente. Trajenta pode ser utilizado em associação com outros medicamentos antidiabéticos, p. ex. metformina, sulfonilureias (p.ex., glimepirida, glipizida), empagliflozina ou insulina.

É importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

2. O que precisa de saber antes de tomar Trajenta

Não tome Trajenta

- se tem alergia à linagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na Secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Trajenta se:

- tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina) ou cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vômitos). Trajenta não deve ser utilizado para tratar estas situações.
- está a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma “sulfonilureia” (p. ex., glimepirida, glipizida), o seu médico poderá querer diminuir a sua dose de sulfonilureia quando a tomar juntamente com Trajenta, para evitar que os seus níveis de açúcar no sangue baixem demasiado.
- já teve reações alérgicas a qualquer outro medicamento que tome para controlar a quantidade de açúcar no sangue.

- sofrer ou tiver sofrido de uma doença do pâncreas.

Se tiver sintomas de pancreatite aguda, como dor de barriga (dor abdominal) intensa e persistente, deve consultar o seu médico.

A formação de bolhas na pele pode ser um sinal de uma doença chamada penfigoide bolhoso. Caso surjam estas bolhas, o médico pode indicar-lhe que pare de tomar Trajenta.

As lesões diabéticas da pele são uma complicação frequente da diabetes. É aconselhável seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a pele e os pés.

Crianças e adolescentes

Trajenta não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Trajenta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a utilizar medicamentos que contenham alguma das seguintes substâncias ativas:

- Carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína. Estas podem ser utilizadas para controlar crises epiléticas (convulsões) ou dor crónica.
- Rifampicina. É um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se Trajenta é prejudicial para o feto (bebé que ainda não nasceu). Assim, é preferível evitar usar Trajenta se estiver grávida.

Não se sabe se Trajenta passa para o leite materno humano. O seu médico deve decidir se interrompe a amamentação ou se interrompe/ pára a terapêutica com Trajenta.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A influência de Trajenta na capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas é nula ou insignificante.

Tomar Trajenta em associação com medicamentos chamados sulfonilureias e/ou insulina pode causar níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia), o que poderá afetar a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas ou realizar trabalhos sem base de segurança. No entanto, pode ser recomendada a realização de medições da glicose no sangue mais frequentes para minimizar o risco de hipoglicemia, sobretudo quando Trajenta está associado a uma sulfonilureia e/ou insulina.

3. Como tomar Trajenta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Trajenta é de um comprimido de 5 mg uma vez por dia.

Pode tomar Trajenta com ou sem alimentos.

O seu médico pode receitar Trajenta em associação com outro medicamento antidiabético oral. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme indicado pelo seu médico para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Se tomar mais Trajenta do que deveria

Se tomar mais Trajenta do que deveria, contacte um médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Trajenta

- Se se esquecer de tomar uma dose de Trajenta, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, tome apenas essa.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Nunca tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar Trajenta

Não pare de tomar Trajenta sem falar primeiro com o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar Trajenta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns sintomas necessitam de cuidados médicos imediatos

Deve parar de tomar Trajenta e consultar o seu médico imediatamente se tiver os seguintes sintomas de açúcar baixo no sangue: tremores, suores, ansiedade, visão turva, lábios dormentes, palidez, alteração de humor ou confusão (hipoglicemia). A hipoglicemia (frequência: muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) é um efeito secundário identificado quando Trajenta é tomado em conjunto com metformina e uma sulfonilureia.

Alguns doentes tiveram reações alérgicas (hipersensibilidade; pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 pessoas) quando Trajenta foi tomado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, as quais podem ser graves, incluindo pieira e falta de ar (hiperreatividade brônquica; frequência desconhecida, a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Alguns doentes apresentaram erupção cutânea (pouco frequente), comichão (urticária; frequência rara, pode afetar até 1 em 1.000 pessoas), e inchaço da face, lábios, língua e garganta, que podem causar dificuldade em respirar ou engolir (angioedema; frequência rara). Se apresentar algum dos sinais da doença acima descritos, pare de tomar Trajenta e consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode prescrever-lhe um medicamento para o tratamento da reação alérgica e um medicamento diferente para a diabetes.

Alguns doentes apresentaram inflamação do pâncreas (pancreatite; frequência rara, pode afetar até 1 em 1.000 pessoas) quando Trajenta foi tomado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

PARE de tomar Trajenta e entre imediatamente em contacto com um médico se reparar nalgum dos seguintes efeitos secundários graves:

- Dores muito fortes e persistentes no abdómen (na zona da barriga) que poderão estender-se até às suas costas, assim como náuseas e vômitos, já que podem ser sinais de inflamação do pâncreas (pancreatite).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos secundários quando Trajenta foi tomado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes:

- Frequentes: aumento do nível de lípase no sangue
- Pouco frequentes: nariz ou garganta inflamada (nasofaringite), tosse, obstipação (em combinação com insulina), aumento do nível de amilase no sangue.
- Raros: formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trajenta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na cartonagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trajenta

- A substância ativa é a linagliptina
Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 5 mg de linagliptina
- Os outros componentes são
Núcleo do comprimido: Manitol, amido pré-gelificado (milho), amido de milho, copovidona, estearato de magnésio
Revestimento: Hipromelose, dióxido de titânio (E171), talco, macrogol (6000), óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de Trajenta e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos de Trajenta 5 mg são redondos, com 8 mm de diâmetro, revestidos por película vermelha clara, com a impressão “D5” numa face e com o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra.
- Trajenta está disponível em blisters unidose de alumínio/ alumínio perfurados. As apresentações são 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 e 120 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grécia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

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

România

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

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

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>