



# Los ensayos clínicos CARMELINA® y CAROLINA®, realizados con TRAJENTA®, constituyen un programa de resultados en seguridad cardiovascular único<sup>1,4</sup>.

## Más de 13.000 pacientes con DM2 en 2 ensayos de resultados cardiovasculares<sup>\*1-4</sup>



CARMELINA<sup>1,2</sup>

CAROLINA<sup>3,4</sup>

### En el estudio CARMELINA®, TRAJENTA® mostró un perfil de seguridad renal y cardiovascular a largo plazo.<sup>1</sup>



**Cerca de 7.000 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular y/o renal establecida<sup>1,2</sup>**  
TRAJENTA® frente a placebo  
**2,2 años** de mediana de seguimiento



**Perfil de seguridad cardiovascular a largo plazo<sup>1&2</sup>**  
**No se asoció con un incremento del riesgo de HIC<sup>1,3</sup>**



**Perfil de seguridad renal a largo plazo<sup>1,1</sup>**



### Ahora, un nuevo análisis de subgrupos ha evaluado el perfil de seguridad cardiovascular y renal a largo plazo de TRAJENTA® en **distintos grupos de edad**<sup>5</sup>.



**TRAJENTA® no incrementó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, HIC o acontecimientos renales adversos en ningún grupo de edad.**

**Se observó una reducción uniforme de HbA<sub>1c</sub> con TRAJENTA®...**



**Variable primaria (3P-MACE)<sup>5,1†</sup>**  
-<65 años: HR 1,11; IC 95% (0,89; 1,40).  
De 65 a 75 años: HR 1,09; IC 95% (0,89; 1,33).  
≥75 años: HR 0,76; IC 95% (0,57; 1,02).

**Reducción media de HbA<sub>1c</sub> tras 12 semanas (diferencia con respecto a placebo)<sup>5</sup>**

**<65 años: -0,50%**  
IC 95%: (-0,57; -0,44); p<0,0001



**Variable secundaria exploratoria (HIC)<sup>6,6</sup>**  
-<65 años: HR 0,87; IC 95% (0,63; 1,21).  
De 65 a 75 años: HR 0,89; IC 95% (0,67; 1,18).  
≥75 años: HR 0,92; IC 95% (0,63; 1,35).

**De 65 a 75 años: -0,53%**  
IC 95%: (-0,60; -0,46); p<0,0001

**≥75 años: -0,46%**  
IC 95%: (-0,57; -0,36); p<0,0001



**Variable secundaria clave (variable renal)<sup>1,1,5,6</sup>**  
-<65 años: HR 1,05; IC 95% (0,85; 1,29).  
De 65 a 75 años: HR 1,06; IC 95% (0,81; 1,38).  
≥75 años: HR 1,06; IC 95% (0,64; 1,75).

**Además, se observó una tasa comparable de hipoglucemias con TRAJENTA® frente a placebo, en todos los grupos de edad<sup>3,3,3</sup>.**

### TRAJENTA® es el único iDPP4 disponible a nivel global que **ha demostrado reducción de HbA<sub>1c</sub>, seguridad cardiovascular y renal, y ofrece la posología de usar siempre una única dosis una vez al día.**<sup>7</sup>

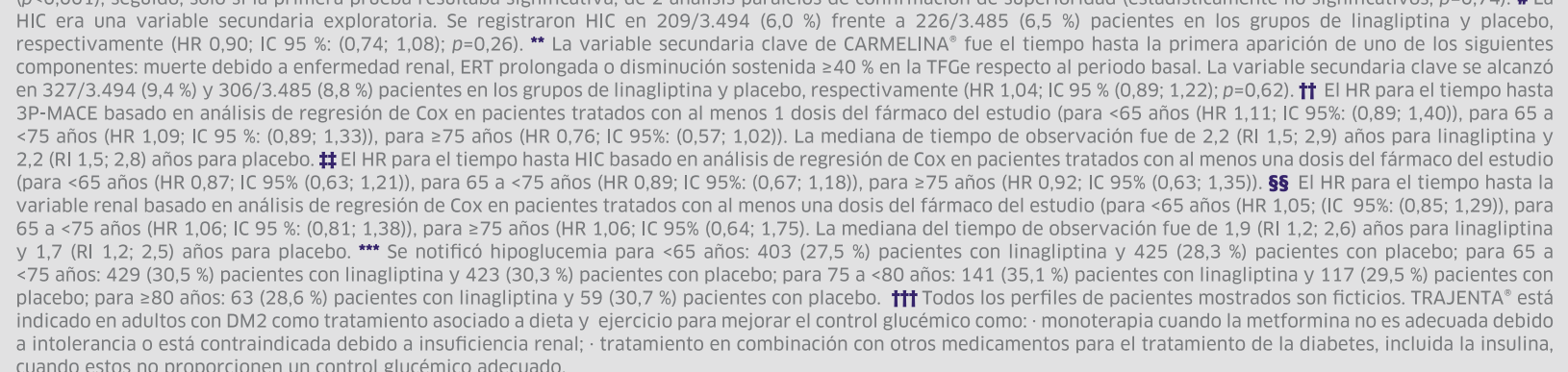
**PERFIL DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR Y RENAL A LARGO PLAZO<sup>1,4</sup>**

(linagliptina) 5 mg comprimidos

**5 mg una vez al día<sup>11</sup>**  
**UNA ÚNICA DOSIS UNA VEZ AL DÍA<sup>7</sup>**

**EFICACIA DEMOSTRADA EN LA REDUCCIÓN DE LA HbA<sub>1c</sub><sup>6</sup>**

### Una amplio espectro de pacientes con DM2<sup>11</sup> pueden beneficiarse de la simplicidad de TRAJENTA®.



**ABREVIATURAS**  
**3P-MACE**: acontecimiento cardiovascular mayor de 3 puntos (muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal); **CV**: cardiovascular; **DM2**: diabetes mellitus tipo 2; **ERT**: enfermedad renal terminal; **HIC**: hospitalización por insuficiencia cardíaca; **HR**: tasa de riesgo; **IC**: intervalo de confianza; **IM**: infarto de miocardio; **RI**: rango intercuartilico; **TCFe**: tasa de filtración glomerular estimada.

**Referencias**  
1. Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79. 2. Rosenstock J, et al. Rationale, Design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with Linagliptin (CARMELINA): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):39. 3. Marx N, et al. Design and baseline characteristics of the Cardiovascular Outcome Trial of Linagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA). Diab Vasc Dis Res. 2015;12(3):164-174. 4. Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(12):1155-1166. 5. Cooper ME, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes of Linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and/or kidney disease: A prespecified subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled CARMELINA trial. Diabetes Obes Metab. 2020;10.1111/dom.13995. 6. Del Prato S, et al. Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycaemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. J Diabetes Complications. 2013;27(3):274-279. 7. Ficha técnica Trajenta®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.ema.europa.eu/cima/dochtml/ff/11707004/ff\_11707004.html. Fecha de consulta: Junio 2020.

**Ficha técnica**  
**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 o cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; tratamiento en combinación o con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando no se proporcionan un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. Para consultar los datos de biodisponibilidad cerca de las diferentes combinaciones). **4.2 Posología y forma de administración.** Dosis única. 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). **4.3 Poblaciones especiales.** **Insuficiencia renal.** No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes. **Personas de edad avanzada.** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se usa una dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.5 Interacciones.** Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2). **Pancreatitis aguda.** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con linagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con la mediana de un período de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En los ensayos de seguridad cardiovascular y renal, la incidencia total de glibendiamida (glitirada) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la C<sub>max</sub> de la glibendiamida. Puesto que la glibendiamida 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 otros sulfonilureas (p. ej., gliclazida, tolbutamida y glicipirida) las cuales, como la glibendiamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9. **Dipaxina:** la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de dipaxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la dipaxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. **Sulfonilureas:** la administración concomitante de dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C<sub>max</sub> de la linagliptina en el 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 otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, alterará la farmacocinética de la linagliptina. **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina cambió en el 3,0 % el área de superficie significativamente 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 glibenclámid (gliburida). **Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos.** En los estudios clínicos, como se describe en la continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámid, simvastatina, bilters unidosis perforados de alufalu en envases que contienen 101 x 1,14 x 1,28 x 1,20 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, metformina o anticonceptivos orales, proporcionando 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 glibenclámid (gliburida) en voluntarios sanos no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la glibenclámid. **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratarapéutica 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<sub>max</sub> plasmática de la simvastatina aumentó en un 28 %. **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 bebé que se alimenta con lactancia o para la madre que lacta. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos. **Tratamiento.** En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo de primera línea. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** 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). **4.8 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. **4.9 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos graves en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (6,4 % frente a 5,1 %). 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 estas, un 4,9 % fueron leves, un 0,9 % fueron moderadas y un 0,1 % se clasificaron como de intensidad grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo). Tabla de reacciones adversas. A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. hipoglucemias), se analizaron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento en (monoterapia, añadida a metformina, añadida a metformina más una sulfonilurea y añadida a insulina). Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina: - en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas; - en monoterapia con una duración a 12 semanas; - en combinación con metformina; - en combinación con metformina + sulfonilurea; - en combinación con metformina y glibenclámid; - en combinación con insulina, con o sin metformina. En los ensayos sin placebo (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia o en combinación según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000) o infrecuentes o no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o en combinación en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de la reacción adversa
Reacción adversa	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Nosofaríngea	poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad (p. ej., hipereactividad bronquial)	poco frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hipoglucemia <sup>1</sup>	muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Pancreatitis	rara <sup>1</sup>
Estrañamiento <sup>2</sup>	poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Angioedema <sup>3</sup>	rara
Urticaria <sup>4</sup>	rara
Exantema <sup>4</sup>	poco frecuente
Penfigoide buloso	rara <sup>1</sup>
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Amilasa elevada	poco frecuente
Lipasa elevada <sup>5</sup>	frecuente

<sup>1</sup> Basado en la experiencia poscomercialización. <sup>2</sup> Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos. <sup>3</sup> Basado en el estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA). Ver también más adelante. <sup>4</sup> Reacción adversa observada en combinación con metformina más sulfonilurea. <sup>5</sup> Reacción adversa observada en combinación con insulina.