TRAYENTA DUO®

(linagliptina + cloridrato de metformina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

2,5 mg + 500 mg

2,5 mg + 850 mg

2,5 mg + 1000 mg

Trayenta Duo®
linagliptina
cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 2,5/500 mg, 2,5/850 mg ou 2,5/1000 mg: frascos com 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
TRAYENTA DUO 2,5/500 mg: cada comprimido revestido contém 2,5 mg de linagliptina e 500 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 390 mg de metformina). Excipientes: arginina, amido, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, propilenoglicol, hipromelose e talco.
TRAYENTA DUO 2,5/850 mg: cada comprimido revestido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 663 mg de metformina). Excipientes: arginina, amido, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e vermelho, propilenoglicol, hipromelose e talco.
TRAYENTA DUO 2,5/1000 mg: cada comprimido revestido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina (correspondentes a 780 mg de metformina). Excipientes: arginina, amido, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol, hipromelose e talco.

1. INDICAÇÕES
TRAYENTA DUO é indicado como adjuvante da dieta e do exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em que a dose máxima tolerada de metformina sozinha não proporciona um controle adequado ou em pacientes que já estão sendo tratados com a combinação linagliptina e metformina e apresentam controle adequado.

Pode ser utilizado em associação à sulfonilureia (como terapia de associação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico em pacientes em que as doses máximas toleradas de metformina e da sulfonilureia não proporcionam um controle glicêmico adequado.

Pode ser utilizado em associação à insulina (como terapia de associação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico para melhorar o controle glicêmico em pacientes quando a insulina e metformina isoladamente não proporcionam um controle glicêmico adequado.

Também pode ser utilizado em combinação com um inibidor de SGLT-2 (ou seja, terapia de combinação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico em pacientes não controlados adequadamente com as doses máximas de metformina e do inibidor de SGLT-2.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos Clínicos

Linagliptina como terapia associada à metformina
A eficácia e a segurança da terapia com linagliptina em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico insatisfatório em monoterapia com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina associada à metformina forneceu melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,64% em comparação a placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (GJ) de -21,1 mg/dL e na glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) de -67,1 mg/dL em comparação ao placebo, assim como levou uma maior proporção de pacientes a atingir uma HbA1c alvo <7,0%, (28,3% em linagliptina *versus* 11,4% em placebo). A incidência de hipoglicemia observada em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. [1]

Em um estudo de terapia inicial controlado por placebo, de desenho fatorial, com 24 semanas de duração, linagliptina 2,5 mg administrada duas vezes ao dia em combinação com metformina (500 mg ou 1000 mg duas vezes ao dia) proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com ambas as monoterapias, conforme resumido na tabela 1 (nível basal médio de HbA1c de 8,65%).

Tabela 1. Parâmetros glicêmicos na visita final (estudo de 24 semanas) para grupos tratados com linagliptina e metformina isoladamente e em associação em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não adequadamente controlados com dieta e exercícios

	Placebo	**Linagliptina 5 mg uma vez ao dia***	**Metformina 500 mg duas vezes ao dia**	**Linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia* + Metformina 500 mg duas vezes ao dia**	**Metformina 1000 mg duas vezes ao dia**	**Linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia* + Metformina 1000 mg duas vezes ao dia**
HbA1c (%)						
Número de pacientes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor basal (média)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC de 95%)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, 0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Pacientes (n, %) que atingiram HbA1c <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacientes (%) que receberam medicação de resgate	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GJ (mg/dL)						
Número de pacientes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor basal (média)	203	195	191	199	191	196
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC de 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

* Dose diária total de linagliptina é equivalente a 5 mg.

Reduções médias na HbA1c em relação ao basal foram, em geral, maiores para pacientes com valores de HbA1c basais mais altos. Os efeitos nos lipídios plasmáticos foram, em geral, neutros. A redução do peso corporal com a combinação de linagliptina e metformina foi similar àquela observada para metformina isolada ou placebo; não houve alteração em relação ao basal para pacientes com linagliptina isolada. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptina 2,5 mg mais metformina duas vezes ao dia 1,4%).

Além disso, esse estudo incluiu pacientes (n=66) com hiperglicemia mais grave (HbA1c basal ≥11%), que foram tratados de forma aberta com linagliptina 2,5 mg e metformina 1000 mg duas vezes ao dia. Neste grupo de pacientes, o valor basal médio de HbA1c foi 11,8% e a glicemia de jejum média foi 261,8 mg/dL. Reduções médias em relação ao basal de -3,74% na HbA1c (n=48) e de -81,2 mg/dL na glicemia de jejum (n=41) foram observadas nos pacientes que completaram o período de 24 semanas do estudo sem necessidade de terapia de resgate (n=48). Na análise da última observação (LOCF) incluindo todos os pacientes com medidas de desfechos primários (n=65) até a última observação "sem terapia de resgate", as alterações em relação ao basal foram -3,19% para HbA1c e -73,6 mg/dL para glicemia de jejum.[2]
A eficácia e a segurança da linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia *versus* 5 mg uma vez ao dia em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico insatisfatório em monoterapia com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 12 semanas de duração. Linagliptina (2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg uma vez ao dia) associada à metformina proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparada com o placebo. Linagliptina 5 mg uma vez ao dia e 2,5 mg duas vezes ao dia proporcionaram reduções comparáveis (IC: -0,07; 0,19) e significativas de HbA1c de -0,80% (em relação do basal de 7,98%) e -0,74 (em relação do basal de 7,96%), comparado ao placebo, respectivamente.
A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi semelhante ao placebo (2,2% com linagliptina de 2,5 mg duas vezes ao dia, 0,9% com linagliptina de 5 mg uma vez ao dia e 2,3% com placebo).
O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. [3]

Linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia
Um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da linagliptina 5 mg em relação a placebo, em pacientes não suficientemente controlados com uma associação de metformina mais uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,62% em comparação a placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,14%.
A linagliptina também demonstrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo uma HbA1c alvo de <7,0% (31,2% em linagliptina *versus* 9,2% em placebo) e também na glicemia de jejum com uma redução de -12,7 mg/dL em comparação a placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. [4]

Linagliptina em associação à metformina e insulina
Um estudo controlado por placebo de 24 semanas foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da linagliptina (5 mg uma vez ao dia) associada à insulina, com ou sem metformina. Neste estudo, 83% dos pacientes estavam tomando metformina em combinação com insulina. A linagliptina em combinação com metformina mais insulina proporcionou melhoras significativas na HbA1c neste subgrupo com -0,68 (IC: -0,78; -0,57) de média basal ajustada (HbA1c basal média de 8,28%) em comparação a placebo em combinação com metformina mais insulina. Não houve alteração significativa do peso corporal em ambos os grupos. [5]

Linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e empagliflozina
Em pacientes não controlados adequadamente com metformina e empagliflozina (10 mg (n = 247) ou 25 mg (n = 217)), tratamento de 24 semanas com terapia associada à linagliptina 5 mg mostrou reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal em -0,53% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,32% (IC 95% -0,25; - 0,13) e -0,58% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28), respectivamente. Uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes com uma HbA1c basal ≥7,0% e tratada com 5 mg de linagliptina alcançou um alvo de HbA1c <7% em comparação ao placebo.
Nos subgrupos pré-especificados de pacientes com HbA1c basal maior ou igual a 8,5% (n = 66 e n = 42 pacientes tratados com metformina mais empagliflozina 10 mg ou 25 mg, respectivamente), reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal até 24 semanas em associação com linagliptina 5 mg foram de -0,97% (p = 0,0875, para a diferença da associação ao placebo) e de -1,16% (p = 0,0046 para a diferença da associação ao placebo), respectivamente.[6]

Dados de 24 meses de linagliptina como terapia associada à metformina, em comparação à glimepirida
Em um estudo comparando a eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg ou glimepirida (um agente da classe das sulfonilureias) em pacientes com controle glicêmico inadequado em uso de metformina em monoterapia, a linagliptina foi similar à glimepirida na redução da HbA1c, com uma diferença média entre os tratamentos quanto à queda da HbA1c a partir do valor basal até 104 semanas de +0,20% para linagliptina, em comparação a glimepirida. Neste estudo, a razão entre pró-insulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e liberação da insulina, mostrou uma melhora estatisticamente significativa com linagliptina, em comparação ao tratamento com glimepirida. A incidência de hipoglicemia no grupo com linagliptina (7,5%) foi

significativamente mais baixa que aquela no grupo com glimepirida (36,1%). Os pacientes tratados com linagliptina exibiram uma redução média significativa no peso corporal, em comparação a um ganho de peso significativo nos pacientes que receberam glimepirida (-1,39 vs. +1,29 kg). [7]

Linagliptina como terapia associada a pacientes idosos (com idade superior a 70 anos) com diabetes tipo 2
A eficácia e a segurança da linagliptina em pacientes idosos (com idade superior a 70 anos) diabéticos tipo 2 foram avaliadas em um estudo duplo-cego com 24 semanas de duração. As doses dos medicamentos antidiabéticos utilizados como terapia de base foram mantidas estáveis durante as primeiras 12 semanas, e após este período permitiu-se ajustes das mesmas. Os pacientes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapia de base. A linagliptina promoveu melhora significativa na HbA1c de -0,64% (95% IC -0,81, -0,48; p<0,0001) em comparação com o placebo após 24 semanas, a partir de uma HbA1c basal de 7,8%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum de -20,7 mg/dL (95% IC -30,2, -11,2; p<0,0001) em comparação com o placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. De forma geral, a incidência de hipoglicemia foi comparável entre a linagliptina (2 de 45 pacientes, 4,4%) e placebo (nenhum de 22 pacientes, 0%) com terapia de base de metformina isolada. As taxas de hipoglicemia também foram comparáveis na terapia de base de insulina com ou sem metformina (13 de 35 pacientes, 37,1% tratados com linagliptina, e 6 de 15 pacientes, 40,0% tratados com placebo). No entanto, em uma terapia de base de sulfonilureia com ou sem metformina, relatou-se hipoglicemia em uma proporção maior de pacientes tratados com linagliptina (24 de 82 pacientes, 29,3%) comparado ao placebo (7 de 42 pacientes, 16,7%). Não houve diferença nos eventos hipoglicêmicos graves entre a linagliptina e o placebo. [8]
Em uma análise conjunta dos pacientes idosos (idade ≥ 70 anos) com diabetes tipo 2 (n = 183) que estavam tomando metformina e insulina basal como terapia de base, a linagliptina em combinação com metformina mais insulina resultou em melhoras significativas na HbA1c com -0,81 (IC: -1,01, -0,61) de redução média ajustada a partir do basal (HbA1c basal média 8,13%) em comparação com placebo em combinação com metformina mais insulina. Não houve diferença clinicamente significativa na incidência de episódios de hipoglicemia, em pacientes ≥ 70 anos (37,2% em linagliptina em combinação com metformina e insulina versus 39,8% no grupo placebo em combinação com metformina e insulina). [5]

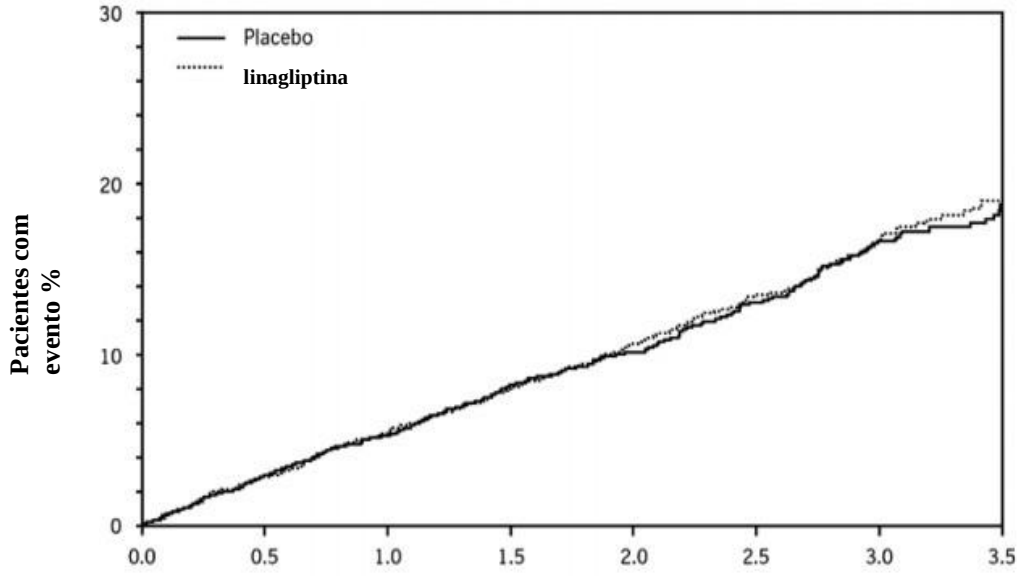
Linagliptina e associação inicial com linagliptina e metformina (como combinação livre) em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com hiperglicemia acentuada
A eficácia e segurança da associação inicial de linagliptina 5 mg, uma vez por dia, e metformina, duas vezes ao dia (aumento gradual da dose nas primeiras 6 semanas até 1500 mg ou 2000 mg/d), em comparação com linagliptina 5 mg uma vez ao dia foram avaliadas num estudo de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento recém- diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia acentuada (HbA1c basal 8,5 - 12,0%). Após 24 semanas tanto a linagliptina em monoterapia, bem como a associação de linagliptina e metformina reduziram significativamente a HbA1c em -2,0% e -2,8% respectivamente, a partir de uma HbA1c basal de 9,9% e 9,8%, respectivamente. A diferença entre os tratamentos, de -0,8% (95% IC -1,1 até -0,5), mostrou superioridade para a associação em relação à monoterapia (p <0,0001). Notavelmente, 40% e 61% dos pacientes em monoterapia e terapia associada alcançaram HbA1c <7,0%, respectivamente. [9]

Estudo de segurança cardiovascular e renal da linagliptina (CARMELINA)
CARMELINA foi um estudo randomizado que incluiu 6.979 pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, evidenciado por histórico de doença macrovascular ou renal estabelecidas, que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.494) ou placebo (3.485) associados à terapia padrão almejando padrões regionais de HbA1c, fatores de risco cardiovascular e doença renal. A população do estudo incluiu 1.211 (17,4%) pacientes com idade ≥ 75 anos e 4.348 (62,3%) pacientes com insuficiência renal. Aproximadamente 19% da população tinha taxa de filtração glomerular estimada ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m^2, 28% da população tinha taxa de filtração glomerular estimada ≥ 30 a < 45 mL/min/1,73 m^2, e 15% com taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m^2. A média da HbA1c basal foi de 8,0%. O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade para o desfecho cardiovascular primário, composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatais (3 pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores 3P-MACE). O desfecho composto renal foi definido como óbito renal ou doença renal sustentada em estágio final ou diminuição sustentada de 40% ou mais na taxa de filtração glomerular estimada. Após um seguimento médio de 2,2 anos, a linagliptina, quando adicionada à terapia padrão, não aumentou o risco de eventos cardiovasculares maiores ou eventos de desfecho renais (Tabela 2 e Figura 1). Não houve risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi um desfecho adicional adjudicado observado em comparação à terapia padrão sem linagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 3).

Tabela 2. Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e desfechos de eventos renais por grupo de tratamento no estudo CARMELINA.

	linagliptina 5 mg		**Placebo**		**Razão de Risco**
	Número de pacientes (%)	**Taxa de Incidência por 1.000 PA***	**Número de Pacientes (%)**	**Taxa de Incidência por 1.000 PA***	**(IC 95%)**
Número de pacientes	3494		3485		
Composto primário cardiovascular (óbito cardiovascular, IM não-fatal, AVC não-fatal	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Composto secundário renal (óbito renal, doença renal sustentada em estágio final, diminuição sustentada de 40% na taxa de filtração glomerular estimada)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

*PA = paciente-ano
**Teste em não-inferioridade para demonstrar que o limite superior do IC 95% para a razão de risco é menor que 1,3.



Pacientes sob risco								
Placebo (n)	3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251
Linagliptina (n)	3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269

Figura 1. Tempo até a primeira ocorrência de 3P-MACE no CARMELINA.

Tabela 3. Hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CARMELINA.

	linagliptina 5 mg		**Placebo**		**Razão de Risco**
	Número de pacientes (%)	**Taxa de Incidência por 1.000 PA***	**Número de Pacientes (%)**	**Taxa de Incidência por 1.000 PA***	**(IC 95%)**
Número de pacientes	3494		3485		
Todas as causas de mortalidade	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48	0,98 (0,84; 1,13)
Óbito cardiovascular	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalização por insuficiência cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

*PA = paciente-ano

Em análises relacionadas à progressão de albuminúria (mudança de normoalbuminúria para micro- ou macroalbuminúria, ou de microalbuminúria para macroalbuminúria) a razão de risco estimada foi 0,86 (IC 95% 0.78; 0.95) para linagliptina *versus* placebo. O desfecho microvascular foi definido como o composto de óbito renal, doença renal sustentada em estágio final, diminuição sustentada de ≥ 50% na taxa de filtração glomerular estimada, progressão da albuminúria, necessidade de tratamentos como uso de fotocoagulação na retina, injeções intravítreo ou terapia anti-VEGF para retinopatia diabética, hemorragia vítrea ou cegueira relacionada ao diabetes. A razão de risco estimada para tempo até a primeira ocorrência para o desfecho microvascular composto foi 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina *versus* placebo, principalmente guiada pela progressão da albuminúria.[10]

Estudo de segurança cardiovascular da linagliptina (CAROLINA)
CAROLINA foi um estudo randomizado que incluiu 6.033 pacientes com diabetes tipo 2 recém diagnosticados e com risco cardiovascular aumentado ou complicações estabelecidas que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.023) ou glimepirida 1-4 mg (3.010) associados à terapia padrão (incluindo metformina como terapia de base em 83% dos pacientes) almejando padrões preconizados por diretrizes regionais de HbA1c e de fatores de risco cardiovascular. A idade média da população do estudo foi de 64 anos e incluiu 2.030 pacientes (34%) com idade ≥ 70 anos. A população estudada incluiu 2.089 pacientes (35%) com doença cardiovascular e 1.130 pacientes (19%) com comprometimento renal com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) basal < 60 mL/min/1,73 m^2. A média da HbA1c basal foi de 7,15%.
O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade em relação ao desfecho cardiovascular primário composto pela primeira ocorrência de morte cardiovascular ou um infarto do miocárdio (IM) não-fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal (3 pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores 3P-MACE). Após acompanhamento médio de 6,25 anos, a linagliptina, quando adicionada à terapia padrão, não aumentou o risco de eventos cardiovasculares maiores (Tabela 4) em comparação à glimepirida. Os resultados foram consistentes para pacientes tratados com ou sem metformina.

Tabela 4. Eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CAROLINA

	linagliptina 5 mg		**glimepirida (1-4 mg)**		**Razão de Risco**
	Número de pacientes (%)	**Taxa de Incidência por 1.000 PA***	**Número de Pacientes (%)**	**Taxa de Incidência por 1.000 PA***	**(IC 95%)**
Número de pacientes	3023		3010		
Composto primário cardiovascular (morte cardiovascular, IM não-	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**

fatal, AVC não- fatal)					

*PA = paciente-ano
**Teste em não-inferioridade para demonstrar que o limite superior do IC 95% para a razão de risco é menor que 1,3.

A composição da sustentabilidade do tratamento, um desfecho secundário chave, foi definido como a proporção de pacientes no estudo seguindo período inicial de titulação de dose (16 semanas) que mantiveram controle glicêmico (HbA1c ≤ 7,0%) até a visita final sem necessidade de terapia medicamentosa antidiabética adicional (terapia de resgate), sem nenhum episódio de hipoglicemia moderada (sintomática com valores de glicose ≤ 70 mg/dL) ou grave (requerendo assistência) e sem ganho de peso > 2%. Um maior número de pacientes com linagliptina (481, 16,0%) atingiu esse desfecho secundário chave em comparação à glimepirida (305, 10,2%). Durante todo o período de tratamento (tempo médio de tratamento de 5,9 anos) a taxa de pacientes com hipoglicemia moderada ou grave foi de 6,5% com linagliptina versus 30,9% com glimepirida; hipoglicemia grave ocorreu em 0,3% dos pacientes com linagliptina versus 2,2% com glimepirida.[11]

Bioequivalência
Os estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis demonstraram que os comprimidos de associação de TRAYENTA DUO (linagliptina/cloridrato de metformina) são bioequivalentes à coadministração de linagliptina e cloridrato de metformina como comprimidos individuais.[12]
A administração dos comprimidos de TRAYENTA DUO 2,5/1000 mg com alimento não resultou em alteração na exposição geral de linagliptina. Com metformina, não houve alteração na ASC (área sob a curva ou *AUC*), no entanto, o pico médio de concentração sérica de metformina foi reduzido em 18% quando administrada com alimento. Foi observado atraso no tempo para atingir o pico médio de concentrações séricas em 2 horas para metformina em condições com alimento. Essas alterações não parecem ser clinicamente significativas. [13]

Referências Bibliográficas

1. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011;13(1):65-74.
2. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2012;14(6):565-74.
3. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et al. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2012;28(9):1465-74.
4. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med. 2011;28(11):1352-61.
5. Yki-järvinen H, Rosenstock J, Durán-garcia S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. Diabetes Care. 2013;36(12):3875-81.
6. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. Diabetes Obes Metab. 2016. DOI: 10.1111/dom.12814.
7. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):475-83.
8. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;382(9902):1413-23.
9. Ross SA, Caballero AE, Del prato S, et al. Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(2):136-44.
10. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, 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. 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.

11. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, 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;322(12):1155-1166.
12. Buschke S, Ring A, Friedrich C, et al. Linagliptin fixed-dose combination with metformin is bioequivalent to co-administration of linagliptin and metformin as individual tablets. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014;52(7):537- 48.
13. Scheen AJ. Linagliptin plus metformin: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(3):363-77.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), uma enzima que está envolvida na inativação dos hormônios incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo glucagon símile 1 e polipeptídio insulinotrópico dependente da glicose). Estes hormônios são rapidamente degradados pela enzima DPP-4. Ambos os hormônios incretinas estão envolvidos na regulação fisiológica da homeostase de glicose. As incretinas são secretadas em baixos níveis basais ao longo do dia e os níveis aumentam imediatamente após a ingestão de uma refeição. GLP-1 e GIP aumentam a biossíntese de insulina e a secreção das células beta pancreáticas na presença de níveis sanguíneos normais e elevados de glicose. Além disso, o GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, resultando numa redução da produção hepática de glicose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz à enzima DPP-4 de maneira reversível e, dessa forma, leva a um aumento sustentado e um prolongamento dos níveis de incretina ativa. A linagliptina aumenta a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma dependente da glicose, resultando dessa maneira, em uma melhora global na homeostase glicêmica. A linagliptina se liga seletivamente à enzima DPP-4 e exibe uma seletividade >10.000 vezes *versus* as enzimas DPP-8 e DPP-9 *in vitro*.
A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicêmicos, em ambas as hiperglicemias basal e pós-prandial. Ela não estimula a secreção de insulina não tendo, por isso, ação hipoglicemiante. A metformina reduz a hiperinsulinemia basal e, em combinação com a insulina, reduz a demanda por insulina.
A metformina reduz a produção hepática de glicose.
A metformina facilita a captação e utilização periférica de glicose, em parte aumentando a ação da insulina.
A metformina altera o metabolismo da glicose no intestino: a captação a partir da circulação aumenta e a absorção a partir dos alimentos diminui.
Mecanismos adicionais atribuídos ao intestino incluem um aumento na liberação do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e uma diminuição na reabsorção dos ácidos biliares. A metformina altera o microbioma intestinal.
A metformina pode melhorar o perfil lipídico de pessoas com hiperlipidemia.
Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado a um peso corporal estável ou perda modesta de peso. A metformina é um ativador da adenosina-monofosfato-proteína-quinase (AMPK) e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose na membrana (GLUTs).

Farmacocinética
As seguintes informações refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de TRAYENTA DUO.

Linagliptina
A farmacocinética da linagliptina foi extensamente caracterizada em indivíduos sadios e pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após administração oral de uma dose de 5 mg em voluntários sadios, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com o pico de concentração plasmática ($T_{máx\ médio}$) ocorrendo 1,5 horas após a dose.
As concentrações plasmáticas de linagliptina declinam pelo menos de maneira bifásica, com uma prolongada meia vida terminal (meia vida terminal para linagliptina maior que 100 horas), que está principalmente relacionada à forte e saturável ligação da linagliptina à enzima DPP-4 e não contribui para o acúmulo do fármaco. A meia vida efetiva para acumulação da linagliptina, conforme determinada a partir da administração oral de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina, é de, aproximadamente, 12 horas. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas após a terceira dose, em um regime de 5 mg de linagliptina uma vez ao dia. A ASC plasmática da linagliptina aumentou aproximadamente 33% após doses de 5 mg no estado de equilíbrio, em comparação à primeira dose. Os coeficientes intra e interindivíduos de variação para a ASC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respectivamente). A ASC plasmática da linagliptina aumentou de uma maneira menor e proporcional à dose. A farmacocinética da linagliptina foi geralmente similar em indivíduos sadios e em

pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Absorção: a biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de, aproximadamente, 30%. A coadministração de refeição rica em gorduras com linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a sua farmacocinética, por isso a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos. Estudos *in vitro* indicaram que a linagliptina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da isozima CYP3A4. Ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, levou a um aumento de duas vezes na exposição (ASC) e a múltipla coadministração de linagliptina com rifampicina, um potente indutor da P-gp e da isozima CYP3A4, resultou em uma redução de cerca de 40% na ASC no estado de equilíbrio, presumivelmente por aumentar/reduzir a biodisponibilidade da linagliptina pela inibição/indução da glicoproteína-P.

Distribuição: como resultado da ligação aos tecidos, o volume aparente médio de distribuição no estado de equilíbrio, após uma dose intravenosa única de 5 mg de linagliptina a indivíduos sadios, é de, aproximadamente, 1.110 litros; o que indica que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas plasmáticas é dependente 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 enzima DPP-4 com o aumento da concentração de linagliptina. Em concentrações elevadas, quando a enzima DPP-4 está completamente saturada, 70-80% da linagliptina está ligada a outras proteínas plasmáticas que não a DPP-4, consequentemente 30-20% está livre no plasma.

Metabolismo: após uma dose oral de 10 mg de linagliptina [^{14}C], aproximadamente 5% da radiatividade foi excretada na urina. O metabolismo desempenha um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detectado, no estado de equilíbrio da linagliptina, um metabólito principal com uma exposição relativa de 13,3%, o qual mostrou ser farmacologicamente inativo e, dessa maneira, não contribuir para a atividade inibidora da DPP-4 plasmática exercida pela linagliptina.

Eliminação: após administração de uma dose oral de linagliptina [^{14}C] em indivíduos sadios, aproximadamente 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou urina (5%) após 4 dias da dose. A depuração renal no estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 70 mL/minuto.

Populações Especiais
Disfunção renal: um estudo dose múltipla, aberto, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em pacientes com vários graus de disfunção renal crônica em comparação a voluntários com função renal normal. O estudo incluiu pacientes com disfunção renal classificada de acordo com a depuração de creatinina como leve (50 a <80 mL/minuto), moderada (30 a <50 mL/minuto) e grave (<30 mL/minuto), bem como pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise. Além disso, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal grave (<30 mL/minuto) foram comparados a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal. A depuração de creatinina foi medida através da medida de creatinina em urina de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de *Cockcroft-Gault*:
CrCl = [140 - idade (anos)] x peso (kg) [x 0,85 para pacientes do sexo feminino] / [72 x creatinina sérica (mg/dL)].

Sob condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com insuficiência renal leve foi comparável àquela nos indivíduos sadios. Na insuficiência renal moderada, um aumento moderado na exposição, de cerca de 1,7 vezes, foi observado em comparação ao controle. A exposição em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com insuficiência renal grave foi aumentada em cerca de 1,4 vezes comparada a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal. A previsão da ASC da linagliptina no estado de equilíbrio, em pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise, indicou exposição comparável àquela de pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. Além disso, não se espera que a linagliptina seja eliminada em grau terapeuticamente significativo por hemodiálise ou diálise peritoneal. Portanto, nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário em pacientes com qualquer grau de disfunção renal. Além disso, disfunção renal leve não teve efeito sobre a farmacocinética da linagliptina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, conforme avaliado pela análise farmacocinética populacional.

Disfunção hepática: em pacientes com disfunção hepática leve, moderada e grave (segundo a classificação de *Child- Pugh*), a ASC e $C_{máx}$ médias da linagliptina mostraram-se similares àquelas dos correspondentes controles sadios, após administração de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina. Nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário para pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave.

Índice de Massa Corporal (IMC): nenhum ajuste de dose é necessário com base no IMC. O índice de massa

corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e Fase II.

Sexo: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo. O sexo não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II.

Idosos: nenhum ajuste de dose é requerido com base na idade, já que a idade não teve um impacto clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II. Indivíduos idosos (65 a 80 anos de idade) tiveram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis às de indivíduos mais jovens.

Raça: nenhum ajuste de dose é necessário com base na raça. A raça não teve efeito óbvio sobre as concentrações plasmáticas de linagliptina com base em uma análise composta de dados farmacocinéticos disponíveis, incluindo pacientes de origem caucasiana, hispânica, afro-americana e asiática. Além disso, as características farmacocinéticas da linagliptina mostraram-se similares nos estudos de Fase I com voluntários sadios japoneses, chineses e caucasianos e com pacientes diabéticos tipo 2 afro-americanos.

Metformina
Absorção: após uma dose oral de metformina, $T_{máx}$ foi atingido em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em voluntários saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.
Após a administração oral, a absorção de cloridrato de metformina é saturável e incompleta. É assumido que a farmacocinética da absorção do cloridrato de metformina não seja linear.
Nas doses e esquemas de administração de dose recomendadas de cloridrato de metformina, as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menores que 1 micrograma/mL. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos ($C_{máx}$) de cloridrato de metformina não ultrapassaram 5 microgramas/mL, mesmo nas doses máximas.
O alimento reduz a extensão e atrasa ligeiramente a absorção de cloridrato de metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observada uma diminuição de 40% do pico de concentração plasmática, uma redução de 25% na ASC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos do tempo até o pico de concentração plasmática. A relevância clínica dessas reduções é desconhecida.

Distribuição: a ligação à proteína plasmática é insignificante. O cloridrato de metformina se distribui nos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor do que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. As hemácias, mais provavelmente, representam um compartimento secundário de distribuição. O volume médio de distribuição (Vd) variou entre 63-276 L.

Metabolismo: o cloridrato de metformina é excretado inalterado na urina. Não foram identificados metabólitos em humanos.

Eliminação: a depuração renal de cloridrato de metformina é > 400 mL/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas.
Se houver comprometimento na função renal, a depuração renal é reduzida proporcionalmente à creatinina e, portanto, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando a níveis elevados de cloridrato de metformina no plasma.

Populações especiais

Disfunção Renal
Os dados disponíveis em indivíduos com disfunção renal moderada são escassos e não podem ser feitas estimativas confiáveis da exposição sistêmica à metformina nesse subgrupo quando comparado com indivíduos com função renal normal. Portanto, a adequação da dose deve ser feita a partir das considerações de eficácia/tolerabilidade clínica (ver Posologia e Modo de Usar).

4. CONTRAINDICAÇÕES
- Hipersensibilidade à linagliptina e/ou ao cloridrato de metformina, ou aos excipientes da fórmula;
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tais como acidose láctica, cetoacidose diabética);
- Pré-coma diabético;

- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min ou taxa de filtração glomerular (TFG) estimada < 30 mL/min/1,73m^2);
- Condições agudas com o potencial de alterar a função renal, como: desidratação, infecção grave, choque, administração intravascular de contraste à base de iodo (ver seção Advertências e Precauções);
- Doença que pode causar hipóxia tecidual (especialmente doença aguda ou piora de doença crônica), como: insuficiência cardíaca descompensada ou respiratória, infarto do miocárdio recente, choque;
- Disfunção hepática;
- Intoxicação aguda por álcool;
- Alcoolismo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TRAYENTA DUO não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

Pancreatite

Pancreatite aguda foi observada em pacientes que utilizaram linagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se descontinuar o tratamento com TRAYENTA DUO.

Hipoglicemia

Linagliptina sozinha mostrou uma incidência de hipoglicemia comparável à do placebo.
Em estudos clínicos de linagliptina como parte de terapia combinada usando agentes que não estão comumente associados a episódios de hipoglicemia (por exemplo, metformina, tiazolidinedionas), as taxas de hipoglicemia relatadas com linagliptina foram similares às taxas verificadas nos pacientes tomando placebo.
Sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando TRAYENTA DUO for usado em combinação com sulfonilureia. Uma redução na dose da sulfonilureia pode ser considerada.
A insulina é conhecida por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando TRAYENTA DUO for utilizado em combinação com insulina. Neste caso, pode-se considerar uma redução na dose de insulina. A metformina isolada não causa hipoglicemia sob as circunstâncias normais de uso, porém pode ocorrer quando a ingestão calórica for deficiente, quando o exercício físico extenuante não for compensado por suplementação calórica ou durante uso concomitante com outros agentes hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou etanol.

Acidose láctica

A acidose láctica, uma complicação metabólica muito rara, porém séria, ocorre com maior frequência com o agravamento agudo da função renal, doença cardiorrespiratória ou sepse. O acúmulo de metformina ocorre com o agravamento agudo da função renal e aumenta o risco de acidose láctica.
No caso de desidratação (diarreia severa ou vômito, febre ou redução da ingestão de líquidos), TRAYENTA DUO deve ser temporariamente descontinuado e é recomendado o contato com um profissional de saúde.
Medicamentos que podem prejudicar gravemente a função renal (como os anti-hipertensivos, diuréticos e os anti-inflamatórios não esteroides) devem ser introduzidos com precaução em pacientes tratados com metformina.
Outros fatores de risco para acidose láctica são: consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, controle inadequado do diabetes, cetose, jejum prolongado e quaisquer condições associadas à hipóxia, bem como a utilização concomitante de medicamentos que podem causar acidose láctica (ver seção Contraindicações e Interações Medicamentosas).
Pacientes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica.
A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal, cãibras musculares, astenia e hipotermia seguida por coma. No caso de sintomas suspeitos, o paciente deve parar de tomar TRAYENTA DUO e procurar atendimento médico imediatamente.
Os achados de diagnósticos laboratoriais são pH sanguíneo reduzido (<7,35), aumento dos níveis plasmáticos de lactato (>5 mmol/L), e aumento no intervalo aniônico e na razão lactato/piruvato.

Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas

Não é recomendado o uso de metformina em pacientes com doenças mitocondriais conhecidas, como Encefalopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Similares a Acidente Vascular Cerebral (Síndrome de MELAS) e diabetes e surdez de herança materna (MIDD), devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e de complicações neurológicas que podem levar ao agravamento da doença.

Em caso de sinais e sintomas sugestivos de síndrome de MELAS ou MIDD após a ingestão de metformina, o tratamento com TRAYENTA DUO deve ser interrompido imediatamente e uma avaliação diagnóstica prontamente realizada.

Administração de contraste à base de iodo
A administração intravascular de contrastes à base de iodo pode levar a nefropatia induzida por contraste, resultando no acúmulo de TRAYENTA DUO e um aumento do risco de acidose láctica. A metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento de imagem, e não deve ser reiniciada até pelo menos 48 horas após o exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável (ver seção Posologia e Interações Medicamentosas).

Função renal
A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (ver seção Posologia). TRAYENTA DUO é contraindicado para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuado na presença de condições que alterem a função dos rins (ver seção Contraindicação).

Função Cardíaca
Pacientes com insuficiência cardíaca tem maior risco de hipóxia e insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, TRAYENTA DUO deve ser usado com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, TRAYENTA DUO é contraindicado devido à metformina (ver seção Contraindicações).

Cirurgia
A metformina deve ser descontinuada no momento de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia não pode ser reiniciada antes de 48 horas após a cirurgia ou reinício da alimentação, e desde que a função renal tenha sido reavaliada e se encontre estável.

Penfigoide bolhoso
Penfigoide bolhoso foi observado em pacientes que utilizaram linagliptina. Se houver suspeita de penfigoide bolhoso, TRAYENTA DUO deve ser descontinuado.

Vitamina B12
O risco de baixos níveis de vitamina B12 aumenta com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento, e/ou em pacientes com fatores de riscos conhecidos por causar deficiência de vitamina B12. Em caso de suspeita de deficiência de vitamina B12 (como anemia ou neuropatia), os níveis séricos de vitamina B12 devem ser monitorados. Monitoramentos periódicos dos níveis de vitamina B12 podem ser necessários em pacientes com fatores de risco para deficiência de vitamina B12. A terapia com metformina deve ser continuada pelo tempo que for tolerada e não contraindicada, e tratamento corretivo apropriado para deficiência de vitamina B12 deve ser fornecido em linha com as diretrizes clínicas vigentes.

Artralgia
Artralgia grave e debilitante foi reportada em pacientes que utilizam inibidores da DPP-4. Considere como uma possível causa de dores graves nas articulações e descontinue o uso do medicamento, se apropriado.

Eventos macrovasculares
Os estudos realizados até o momento não indicam aumento de risco cardiovascular com o uso de TRAYENTA DUO, entretanto ainda não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular com o uso desta medicação.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação
Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas conduzidos com TRAYENTA DUO ou seus componentes individuais. Estudos não clínicos sobre a reprodução em ratas prenhas, conduzidos com os produtos combinados em TRAYENTA DUO, não indicaram efeito teratogênico atribuível à coadministração de linagliptina e metformina.
Existem dados limitados sobre o uso de linagliptina em mulheres grávidas. Estudos pré-clínicos não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva.
Existem dados limitados sobre o uso de metformina em mulheres grávidas. A metformina, em dose de 200

mg/kg/dia, o equivalente a 4 vezes a exposição em humanos, não foi teratogênica em ratas. Em doses maiores (500 e 1000 mg/kg/dia, equivalente a 11 e 23 vezes a exposição em humanos), observou-se teratogenicidade da metformina em ratas.
Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de TRAYENTA DUO durante a gravidez.
Quando a paciente planejar engravidar e durante a gravidez, o diabetes não deve ser tratado com TRAYENTA DUO, e deve-se utilizar insulina para manter o nível glicêmico o mais próximo possível do normal de modo a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis glicêmicos anormais.

Nenhum estudo com animais lactantes foi conduzido com a associação de metformina e linagliptina. Estudos pré-clínicos com os princípios ativos individuais mostraram excreção tanto de metformina quanto de linagliptina no leite de ratas lactantes. A metformina é excretada com o leite em humanos. Não se sabe se a linagliptina é excretada no leite humano. TRAYENTA DUO não deve ser usado durante a amamentação.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Nenhum estudo sobre o efeito exercido na fertilidade humana foi conduzido com TRAYENTA DUO. Nenhum efeito adverso da linagliptina sobre a fertilidade foi observado em estudos pré-clínicos até a dose mais elevada testada de 240 mg/kg/dia (> 900 vezes a exposição humana).

Atenção: TRAYENTA DUO 2,5 mg/500 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo, TRAYENTA DUO 2,5 mg/850 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho e TRAYENTA DUO 2,5 mg/1000 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

TRAYENTA DUO está classificado na categoria B de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações Farmacocinéticas
Geral
A coadministração de doses múltiplas de linagliptina (10 mg, uma vez ao dia) e metformina (850 mg, duas vezes ao dia) não alterou significativamente a farmacocinética de linagliptina ou metformina em voluntários saudáveis. Não foram realizados estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com TRAYENTA DUO; no entanto, esses estudos foram conduzidos com os fármacos individuais do medicamento: linagliptina e metformina.

Linagliptina
Avaliação *in vitro* das interações farmacológicas: a linagliptina é um competidor fraco e um inibidor baseado no mecanismo da isozima CYP3A4 com potência fraca a moderada, mas não inibe outras isozimas CYP. Esse fármaco não é um indutor de isozimas CYP.
A linagliptina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e inibe com baixa potência o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína P. Com base nesses resultados e nos estudos de interação farmacológica *in vivo*, considera-se que a linagliptina tem pouca probabilidade de causar interações com outros substratos da P-gp.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: os dados clínicos descritos sugerem que o risco para interações clinicamente significativas devido aos medicamentos coadministrados é baixo. Nenhuma interação clinicamente significativa requerendo ajuste de dose foi observada. A linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina ou contraceptivos orais; fornecendo evidência *in vivo* de uma baixa propensão para causar interações farmacológicas com substratos das isozimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P e com transportadores catiônicos orgânicos (TCO).

Metformina: a coadministração de múltiplas doses supra terapêuticas de 10 mg de linagliptina uma vez ao dia, com doses de 850 mg três vezes ao dia de metformina, não alterou de forma clinicamente significativa a farmacocinética da linagliptina ou metformina em voluntários sadios. Portanto, a linagliptina não é um inibidor do transporte mediado por TCO.

Sulfonilureias: a farmacocinética no estado de equilíbrio de 5 mg de linagliptina não foi alterada pela coadministração de uma dose única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) e doses orais múltiplas de 5 mg de linagliptina. Entretanto, houve uma redução não clinicamente relevante de 14% de ASC e $C_{máx}$ da glibenclamida. Como a glibenclamida é, primariamente, metabolizada pela isozima CYP2C9, estes dados também suportam a conclusão de que a linagliptina não é um inibidor da isozima CYP2C9. Interações clinicamente significativas não são esperadas com outras sulfonilureias (por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida) as quais, da mesma forma que a glibenclamida, são primariamente eliminadas pela CYP2C9.

Tiazolidinedionas: a coadministração de múltiplas doses diárias de 10 mg de linagliptina (supra terapêutica) com múltiplas doses diárias de 45 mg de pioglitazona, um substrato das isozimas CYP2C8 e CYP3A4, não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina ou da pioglitazona, ou sobre os metabólitos ativos da pioglitazona, indicando que a linagliptina não é um inibidor do metabolismo *in vivo* mediado pela isozima CYP2C8 e suportando a conclusão de que a inibição *in vivo* da isozima CYP3A4 pela linagliptina é desprezível.

Ritonavir: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética da linagliptina. A coadministração de uma dose oral única de 5 mg de linagliptina com múltiplas doses orais de 200 mg de ritonavir aumentou a ASC e a $C_{máx}$ da linagliptina em, aproximadamente, duas e três vezes, respectivamente. Simulações das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento na exposição não estaria associado a um maior acúmulo. Estas mudanças na farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes.
Portanto, interações clinicamente relevantes não seriam esperadas com outros inibidores da glicoproteína-P/isozima CYP3A4 e um ajuste de dose não seria requerido.

Rifampicina: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de rifampicina, um potente indutor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética de 5 mg de linagliptina. A coadministração múltipla de linagliptina com rifampicina resultou em uma diminuição de 39,6% e 43,8% na ASC e $C_{máx}$ da linagliptina no estado estável e numa redução da inibição da DPP-4 de cerca de 30% no nível de vale. Assim sendo, espera-se que a linagliptina em combinação com indutores fortes da P-gp seja clinicamente eficaz, embora a eficácia plena possa não ser atingida.

Digoxina: a coadministração de múltiplas doses diárias de 5 mg de linagliptina com doses múltiplas de 0,25 mg de digoxina não teve efeito sobre a farmacocinética da digoxina em voluntários sadios. Portanto, a linagliptina não é um inibidor *in vivo* do transporte mediado pela glicoproteína-P.

Varfarina: doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina não alteraram a farmacocinética dos isômeros R e S da varfarina, um substrato da isozima CYP2C9, mostrando que a linagliptina não é um inibidor da isozima CYP2C9.

Sinvastatina: doses diárias múltiplas (supra terapêuticas) de 10 mg de linagliptina tiveram um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado estável da sinvastatina, um substrato sensível da isozima CYP3A4, em voluntários sadios. Após administração de 10 mg de linagliptina concomitantemente com 40 mg diários de sinvastatina por 6 dias, a ASC plasmática da sinvastatina foi aumentada em 34%, e a $C_{máx}$ plasmática em 10%. Portanto, a linagliptina é considerada como sendo um inibidor fraco do metabolismo mediado pela isozima CYP3A4 e o ajuste de dose de substâncias metabolizadas pela isozima CYP3A4, administradas concomitantemente, é considerado desnecessário.

Contraceptivos orais: a coadministração com 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado estável de levonorgestrel ou etinilestradiol.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de aproximadamente 30%. Como a coadministração de uma refeição rica em gorduras com linagliptina não exerceu efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Metformina
Não é recomendado o uso concomitante de metformina com:

Álcool

A intoxicação com álcool está associada a um aumento do risco de acidose láctica, especialmente no caso de jejum, desnutrição ou insuficiência hepática.

Contrastes à base de iodo
TRAYENTA DUO deve ser descontinuado antes ou no momento do procedimento de imagem, não devendo ser reiniciado até ao menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e se encontre estável (ver seção Advertências e Precauções).

Combinação que requer precaução para utilização
Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode causar um aumento do risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. Ao iniciar ou utilizar tais produtos em combinação com metformina, é necessário um monitoramento rigoroso da função renal.

Transportadores de Cátions Orgânicos (OCT)
A metformina é um substrato para os transportadores OCT1 e OCT2. A coadministração de metformina com:
- Inibidores de OCT1 (como o verapamil) podem reduzir a eficácia da metformina.
- Indutores de OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
- Inibidores de OCT2 (como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vendetanibe, isavuconazol) podem diminuir a eliminação renal de metformina e, assim, levar a um aumento da concentração de metformina no plasma sanguíneo.
- Inibidores de OCT1 e OCT2 (como o crizotinibe e olaparibe) podem alterar a eficácia e a eliminação renal de metformina.

Recomenda-se precaução, especialmente em pacientes com disfunção renal, uma vez que a coadministração dessas substâncias com metformina pode aumentar a concentração da metformina no plasma. Se necessário, deve-se considerar o ajuste de dose de metformina uma vez que os inibidores/indutores de OCT podem alterar a eficácia da metformina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da umidade. Mantenha o frasco firmemente fechado para protegê-lo da umidade.
O prazo de validade de TRAYENTA DUO em frascos é de 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido de TRAYENTA DUO 2,5 mg/500 mg é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **D2/500** na outra.
O comprimido de TRAYENTA DUO 2,5 mg/850 mg é laranja claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **D2/850** na outra.
O comprimido de TRAYENTA DUO 2,5 mg/1000 mg é rosa claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e **D2/1000** na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR



Para abrir o frasco, pressione a tampa para baixo e gire-a ao mesmo tempo.
Fechar firmemente após o uso.

O comprimido de TRAYENTA DUO deve ser ingerido por via oral. A dose recomendada para adultos com função renal normal (TFG ≥ 90 mL/min) é 1 comprimido de 2,5/500 mg, 2,5/850 mg ou 2,5/1000 mg duas vezes ao dia.
A dose deve ser individualizada com base no atual regime do paciente, efetividade e tolerância. A dose diária máxima recomendada de TRAYENTA DUO é de 5 mg de linagliptina e de 2000 mg de metformina.

Os comprimidos devem ser administrados com as refeições para reduzir os efeitos gastrointestinais indesejáveis associados à metformina.

Para pacientes com controle do diabetes inadequado na dose máxima tolerada de metformina em monoterapia: Para pacientes não controlados adequadamente com metformina isolada, a dose inicial padrão de TRAYENTA DUO deve oferecer linagliptina na dose de 2,5 mg, duas vezes ao dia (dose diária total de 5 mg) mais a dose de metformina que já está sendo utilizada.

Para pacientes migrando da coadministração de linagliptina e metformina:
Para pacientes que estão migrando da coadministração de linagliptina e metformina para a associação de dose fixa, TRAYENTA DUO deve ser iniciado nas doses de linagliptina e metformina que já estão sendo utilizadas.

Para pacientes inadequadamente controlados com a terapia de associação dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia:
A dose de TRAYENTA DUO deve oferecer linagliptina na dose de 2,5 mg, duas vezes ao dia (dose diária total de 5 mg) e uma dose de metformina similar à dose que já está sendo utilizada. Quando TRAYENTA DUO é utilizado em associação com uma sulfonilureia, uma dose menor desta pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia (ver seção Advertências e Precauções).

Para pacientes inadequadamente controlados com a terapia de associação dupla com insulina e a dose máxima tolerada de metformina:
A dose de TRAYENTA DUO deve fornecer linagliptina na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia (dose diária total de 5 mg) e uma dose de metformina similar à dose que já está sendo utilizada. Quando TRAYENTA DUO é utilizado em associação com a insulina, uma dose menor de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia. Para as diferentes doses de metformina, TRAYENTA DUO está disponível nas concentrações de 2,5 mg de linagliptina com 500 mg, 850 mg ou 1000 mg de cloridrato de metformina.

Disfunção renal
Deve-se monitorar a taxa de filtração glomerular (TGF) antes de iniciar o tratamento com medicamentos contendo metformina e, depois, pelo uma vez ao ano.

Em pacientes com TFG < 60 mL/min, os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver seção Advertências e Precauções) devem ser avaliados antes do início do tratamento com metformina.

TRAYENTA DUO pode ser empregado em pacientes com disfunção renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m^2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.

Em pacientes que apresentam risco maior para progressão da disfunção renal e em idosos, deve-se monitorar a função renal com mais frequência (por exemplo, a cada 3-6 meses).

A função renal deve ser rigorosamente monitorada a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m^2 e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m^2.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m^2, respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m^2, respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

Caso a concentração adequada de TRAYENTA DUO não esteja disponível, deve-se administrar as substâncias separadamente ao invés da apresentação em dose fixa combinada.

Disfunção hepática: TRAYENTA DUO é contraindicado em pacientes com disfunção hepática devido à metformina (ver seção Contraindicações).

Idosos: devem ter sua função renal monitorada regularmente, uma vez que a metformina é excretada pelos rins e pacientes idosos tem maior chance de ter função renal reduzida. (ver seção Advertências e Precauções).

Crianças e adolescentes: O uso de TRAYENTA DUO por crianças com idade abaixo de 18 anos não foi aprovado.

Esquecimento de dose
Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada ao mesmo tempo. Neste caso, a dose perdida deve ser pulada.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A segurança da linagliptina de 2,5 mg duas vezes ao dia (ou sua bioequivalente de 5 mg uma vez ao dia) mais metformina foi avaliada em mais de 6.800 pacientes com diabetes mellitus tipo 2.
Nos estudos controlados por placebo, mais de 1.800 pacientes foram tratados com a dose terapêutica de 2,5 mg de linagliptina duas vezes ao dia (ou sua bioequivalente de 5 mg uma vez ao dia) em associação com metformina por ≥ 12/24 semanas.
Na análise agrupada dos estudos controlados por placebo, a incidência global de eventos adversos nos pacientes tratados com placebo e metformina foi comparável à da linagliptina de 2,5 mg e metformina (54,3% e 49,0%).
A descontinuação da terapia devido a eventos adversos foi comparável nos pacientes que receberam placebo e metformina, em comparação àqueles tratados com linagliptina e metformina (3,8% e 2,9%).

Devido ao impacto da terapia de base sobre os eventos adversos (por exemplo, sobre hipoglicemias), os eventos adversos foram analisados e são exibidos com base nos respectivos regimes de tratamento, na terapia de associação à metformina e na terapia de associação à metformina mais sulfonilureia.
Os estudos controlados por placebo incluíram 7 estudos, nos quais linagliptina foi administrada em associação com metformina e 1 estudo em que a linagliptina foi administrada em associação com metformina + sulfonilureia.

Resumo tabulado das Reações Adversas
Estão apresentadas na tabela abaixo as reações adversas observadas no uso da combinação linagliptina/metformina, no uso dos monocomponentes (linagliptina ou metformina) em estudos clínicos ou na experiência pós- comercialização (vide também o estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina). Efeitos indesejáveis previamente reportados com um dos componentes individuais podem potencialmente ser efeitos indesejáveis de TRAYENTA DUO, mesmo que não tenham sido observados nos estudos clínicos com este produto.

Frequência	**Reações adversas**
Reações muito comuns (≥ 1/10)	Dor abdominal [2] Hipoglicemia [6]
Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10)	Diarreia [3, 5] Lipase aumentada* [3] Alterações de paladar [2] Diminuição/ deficiência de vitamina B12[2]
Reações incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100)	Nasofaringite [1; 3] Hipersensibilidade [1; 3] Tosse [1; 3] Diminuição do apetite [3; 5] Náusea [3; 5] Vômito [3; 5] Prurido [3;5] Rash [4] Amilase aumentada[§] Constipação [7]

Reações raras (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)	Angioedema [4] Urticaria [2; 4] Ulceração da boca [4] Penfigoide bolhoso [4] Pancreatite [3]
Reações muito raras (< 1/10.000)	Acidose láctica [2] Teste de função hepática anormal [2] Hepatite [2] Eritema [2]

[1] reações adversas também relatadas em pacientes tratados com linagliptina em monoterapia.
[2] reações adversas da metformina em monoterapia.
[3] reações adversas da combinação em dose fixa de linagliptina + metformina (análise agrupada de estudos controlados por placebo).
[4] reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização com linagliptina.
[5] reações adversas reportadas em pacientes que receberam combinação em dose fixa de linagliptina + metformina e também em pacientes que receberam metformina em monoterapia.
[6] reação adversa relatada em pacientes com terapia combinada à sulfonilureia
[7] reação adversa relatada em pacientes quando linagliptina e metformina foram associadas com insulina
* com base no aumento da lipase >3 vezes o limite superior normal observado em estudos clínicos.
§ no estudo CAROLINA comparando linagliptina com comparador ativo glimepirida (ver seção Resultados de Eficácia), a análise laboratorial da amilase mostrou aumento de até > 3 vezes o limite superior normal em 0,99% dos pacientes tratados com linagliptina e em 0,54% dos pacientes tratados com glimepirida.

Distúrbios gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia e diminuição do apetite (consulte a tabela) ocorrem mais frequentemente durante o início da terapia com cloridrato de metformina e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Para prevenção, recomenda-se que TRAYENTA DUO seja tomado em 2 doses diárias durante ou após as refeições.
Em estudos controlados por placebo, a reação adversa relacionada ao tratamento mais frequentemente relatada com a administração de linagliptina + metformina foi diarreia (1,6%) com taxa comparável em relação à metformina + placebo (2,4%).

Reações adversas relatadas quando linagliptina e metformina foram associadas com sulfonilureia:
- Reação muito comum (≥ 1/10): a hipoglicemia foi o evento adverso mais comumente relatado (linagliptina mais metformina mais sulfonilureia 23,9% *versus* 16,0% no grupo placebo) e identificada como uma reação adversa adicional sob estas condições. Nenhum dos episódios hipoglicêmicos foi classificado como grave (requerendo assistência).

Reações adversas relatadas quando linagliptina e metformina foram associadas com insulina:
- Reação muito comum (≥ 1/10): hipoglicemia foi o evento adverso mais comumente relatado, mas ocorreu a uma taxa comparável quando placebo e metformina foram associados com insulina (linagliptina mais metformina mais insulina 29,5% versus 30,9% no grupo placebo mais metformina mais insulina) com uma taxa baixa de episódios graves (1,5% versus 0,9%).
- Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), a constipação foi identificada como uma reação adversa adicional sob estas condições.

Reações adversas relatadas em pacientes que receberam monoterapia em metformina:
Distúrbios gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia e diminuição do apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapia e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Para prevenilos, recomenda-se que o cloridrato de metformina seja tomado em 2 doses diárias durante ou após as refeições, se administradas como monoterapia.

Estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina: o estudo CARMELINA avaliou a segurança cardiovascular e renal da linagliptina versus placebo em pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular aumentado evidenciado por um histórico estabelecido macrovascular ou de doença renal (ver seção "Resultados de Eficácia"). O estudo incluiu 3.494 pacientes tratados com linagliptina (5 mg) e 3.485 pacientes tratados com placebo. Ambos os tratamentos foram adicionados à terapia padrão visando padrões regionais para HbA1c e fatores de risco cardiovascular; com 54% em metformina. A incidência global de eventos adversos e de eventos adversos graves em pacientes recebendo linagliptina foi similar à em pacientes recebendo placebo. Dados de segurança deste estudo estão de acordo com o perfil de segurança da linagliptina conhecido previamente.
Na população tratada, eventos de hipoglicemia grave (requerendo assistência) foram relatados em 3,0% dos

pacientes com linagliptina e em 3,1% com placebo. Entre os pacientes que estavam utilizando sulfonilureia no período basal, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,0% em pacientes tratados com linagliptina e 1,7% em pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes que estavam utilizando insulina no período basal, a incidência de hipoglicemia grave foi 4,4% nos pacientes tratados com linagliptina e 4,9% nos pacientes tratados com placebo. No período de observação total do estudo a pancreatite aguda adjudicada foi relatada em 0,3% dos pacientes tratados com linagliptina e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo.
No estudo CARMELINA, penfigoide bolhoso foi relatado em 0,2% dos pacientes tratados com linagliptina e em nenhum dos pacientes tratados com placebo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Durante os estudos clínicos controlados em indivíduos sadios, doses únicas de até 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 vezes a dose recomendada) foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 600 mg em humanos.
A hipoglicemia não foi observada com doses de cloridrato de metformina de até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica nessas circunstâncias. A superdose de cloridrato de metformina ou riscos concomitantes pode levar a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica, devendo ser tratada no hospital.

Na eventualidade de uma superdose, é recomendado empregar medidas usuais de suporte como remover o material não absorvido do trato gastrointestinal, empregar monitorização clínica e a instituição de terapia de suporte, se necessário. O método mais eficaz de remover o lactato e o cloridrato de metformina é a hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0367.0170

Importado e Registrado por:
Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes - São Paulo - SP - CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77
SAC 0800-7016633

Produzido por:
Boehringer Ingelheim Promeco S.A de C.V.
Cidade do México, México
ou
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein, Alemanha

Venda sob prescrição.



17-7388917/16-5823871/ CR26-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/08/2013	0711422132	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2013	0711422/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com atualização dos itens abaixo: Composição 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
trayenta-duo-vo-noti f-bula-pil-change-hist 23/12/2014	1148369/14-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	1148369/14-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2014	Atualização dos itens abaixo: 2-Resultados de eficácia 9-Reações adversas 4-Contraindicações	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
25/06/2015	0562158/15-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	25/06/2015	0562158/15-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2015	Atualização dos itens abaixo: Composição 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
25/11/2015	1027180/15-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/11/2015	1016171/15-6	10210-MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	20/11/2015	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/02/2016	1262116/16-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	12/02/2016	1262116/16-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2016	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
06/05/2016	1693594/16-2	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	08/04/2016	1536820/16-3	10143 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de embalagem primária	08/04/2016	Dizeres legais	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
18/08/2016	2198286/16-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/08/2016	2198286/16-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/08/2016	9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
21/12/2016	2629674/16-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	21/12/2016	2629674/16-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	21/12/2016	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/01/2017	0118484/17-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/03/2014	0169830/14-3	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	26/12/2016	1. Indicações 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
24/02/2017	0311905/17-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	24/02/2017	0311905/17-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	24/02/2017	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
14/03/2017	0405768/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	14/03/2017	0405768/17-6	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	14/03/2017	6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
21/12/2017	2310952/17-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	12/04/2017	0610671/17-4	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	04/12/2017	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/10/2018	0987518/18-2	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	01/04/2016	1454534/16-9	1449 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/09/2018	Apresentações 1. Indicações 2. Resultados de eficácia	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
29/03/2019	0285151/19-2	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	29/03/2019	0285151/19-2	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	9. Reações Adversas Dizeres legais: Responsável técnico	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
03/06/2019	0492390/19-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	03/06/2019	0492390/19-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
13/06/2019	0526279/19-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	13/06/2019	0526279/19-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2019	9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
18/05/2020	1558039/20-3	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	21/02/2018	0134143/18-0	1488-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Novo Acondicionamento	19/07/2018	Apresentações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60
			30/08/2019	2093227/19-8	11023-RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/08/2019			

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/08/2020	2574922/20-6	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	30/09/2019	2295959/19-9	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	06/07/2020	2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60
23/12/2020	4555449/20-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/02/2019	0117958/19-6	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	03/12/2020	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/05/2021	1748415/21-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	21/02/2018	0134143/18-0	1488-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Novo Acondicionamento	19/07/2018	Dizeres legais	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPCX60
11/06/2021	2260883/21-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	11/06/2021	2260883/21-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	11/06/2021	3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
17/08/2021	3232525/21-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	18/06/2021	2366075/21-9	1444 – MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	19/07/2021	Exclusão da bula das apresentações do medicamento em blísters	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
06/09/2022	4656325/22-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/09/2022	4656325/22-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/09/2022	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
24/01/2023	0073945/23-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	24/01/2023	0073945/23-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	24/01/2023	Dizeres Legais	VPS	2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
16/10/2024	1422527/24-7	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	08/09/2022	4665442/22-3	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	12/09/2024	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	2,5 MG + 500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 850 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
23/12/2024	1752303/24-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/12/2024	1752303/24-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/12/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
16/05/2025	0665507/25-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	16/05/2025	0665507/25-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	16/05/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
26/12/2025	1649339/25-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	26/12/2025	1649339/25-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	26/12/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
09/10/2026	1066253/26-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	16/05/2025	0665601/25-5	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	29/09/2026	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
23/10/2026	---	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/10/2026	---	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/10/2026	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	2,5MG + 500MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 850MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2,5MG + 1000MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60