

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Trayenta® (Linagliptina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 3 blísteres de AL/AL con 10 tabletas recubiertas cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE CV, CIUDAD DE MEXICO, MEXICO.
<b>Fabricante, país:</b>	WEST-WARD COLUMBUS INC, COLUMBUS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE CV, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-040-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de Marzo de 2014
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Linagliptina	5,0 mg
Manitol	130,9 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protégase de la humedad

### Indicaciones terapéuticas:

TRAYENTA® está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como: Monoterapia cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

Tratamiento en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### Precauciones:

#### General

No se debe utilizar linagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### Hipoglucemia

La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo.

En los ensayos clínicos de linagliptina en tratamiento en combinación con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo.

Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección efectos indeseables).

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.

#### **Pancreatitis aguda**

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En la experiencia post-comercialización con linagliptina, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento de TRAYENTA®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de TRAYENTA®. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### **Penfigoide bulloso**

Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que tomaban linagliptina. Se debe interrumpir TRAYENTA® si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

#### **Efectos indeseables:**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (63,4 % frente a 59,1 %).

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

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

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

#### **Tabla de reacciones adversas**

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

Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina en:

Monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas

Monoterapia con una duración  $\geq 12$  semanas  
 Combinación con metformina  
 Combinación con metformina + sulfonilurea  
 Combinación con metformina y empagliflozina  
 Combinación con insulina, con o sin metformina

En la tabla siguiente (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia y en combinación o add-on por régimen de tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o en combinación (frecuencias identificadas a partir de un análisis conjunto de ensayos controlados con placebo) en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

	Reacciones adversas por régimen de tratamiento				
Sistema de clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Linagliptina + Insulina	Linagliptina + Metformina + Empagliflozina
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	poco frecuente	Poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
Hipersensibilidad (p. ej. hiperreactividad bronquial)	poco frecuente	Poco frecuente	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia			muy frecuente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	poco frecuente	Poco frecuente	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					

Pancreatitis	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Estreñimiento				poco frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Angioedema*	rara				
Urticaria*	rara				
Exantema*	poco frecuente				
Penfigoide bulloso*	frecuencia no conocida				
Exploraciones complementarias					
Aumento de la amilasa	rara	Poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Aumento de la lipasa**	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente

\* Basado en la experiencia poscomercialización

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### Posología y método de administración:

Posología

Vía de administración: oral

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 precauciones).

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática

Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

##### Personas de edad avanzada

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

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Las Tabletas Recubiertas pueden tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Evaluación in vitro de interacciones

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción in vivo, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

##### Evaluación in vivo de interacciones

##### Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Rifampicina: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la  $C_{max}$  de la linagliptina en estado estacionario del 39,6 % y 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Ritonavir: la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos.

Sulfonilureas: la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

#### Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

**Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

**Sulfonilureas:** la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la  $C_{max}$  de la glibenclamida. Puesto que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

**Digoxina:** la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte in vivo mediado por la glicoproteína-P.

**Warfarina:** dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única.

**Simvastatina:** dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la  $C_{max}$  plasmática, en un 10 %.

**Anticonceptivos orales:** la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol.

#### Interacciones farmacocinéticas

Véase Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

#### **Uso en 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. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de linagliptina durante el embarazo.

##### Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con linagliptina,

teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

##### **Síntomas**

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

##### **Tratamiento**

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej.: eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: A10BH05, Hipoglucemiantes: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

##### **Mecanismo de acción**

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad in vitro de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

#### **Eficacia clínica y seguridad:**

Para evaluar la eficacia y la seguridad se realizaron 8 ensayos de fase III aleatorizados y controlados en los que tomaron parte 5,239 pacientes con diabetes tipo 2, de los que 3,319 fueron tratados con linagliptina. Estos estudios incluyeron 929 pacientes de 65 años y mayores que tomaban linagliptina. También hubo 1,238 pacientes con insuficiencia renal leve y 143 pacientes con insuficiencia renal moderada que tomaban linagliptina. La linagliptina una vez al día produjo mejoras clínicamente significativas en el control glucémico, sin cambios clínicamente relevantes en el peso corporal. Las reducciones en la

hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo sexo, edad, insuficiencia renal e índice de masa corporal (IMC). Se asoció un nivel basal más alto de la HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA1c entre los pacientes asiáticos (0,8 %) y los de raza blanca (0,5 %) en el conjunto de los ensayos.

**Linagliptina en monoterapia para pacientes que no cumplen los requisitos para metformina**  
Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg de linagliptina una vez al día produjo una mejora significativa en la HbA1c (cambio de -0,69 % en comparación con placebo), en pacientes con un nivel basal de HbA1c de aproximadamente un 8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. También se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en pacientes para los que el tratamiento con metformina es inapropiado, por intolerancia o por estar contraindicada debido a insuficiencia renal, en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0,57 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA1c de 8,09 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

#### Linagliptina añadida al tratamiento con metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA1c de 8 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

#### Linagliptina añadida al tratamiento con metformina y sulfonilurea

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg comparada con placebo, en pacientes no tratados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c (un cambio de -0,62 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA1c de 8,14 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP) de los pacientes a las 2 horas, en comparación con placebo.

#### Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y empagliflozina

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina y empagliflozina (10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)), un tratamiento de adición de linagliptina 5 mg de 24 semanas de duración proporcionó reducciones en la media ajustada de HbA1c respecto al valor basal de -0,53 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0,32 % [IC del 95 % -0,52, -0,13]) y de -0,58 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0,47 % [IC del 95 % -0,66, -0,28]), respectivamente. Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes con HbA1c basal  $\geq 7,0$  % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA1c objetivo de  $< 7$  % comparado con placebo.

#### Linagliptina añadida al tratamiento con insulina

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg añadida a insulina sola o en combinación con metformina y/o pioglitazona en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (-0,65 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA1c de 8,3 %. Asimismo, la linagliptina proporcionó mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y una mayor proporción de pacientes alcanzaron una HbA1c de  $< 7,0$  %



en comparación con placebo. Esto se alcanzó con una dosis de insulina estable (40,1 UI). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos. Los efectos sobre los lípidos plasmáticos fueron insignificantes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo (22,2 % linagliptina; 21,2 % placebo).

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

En un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA1c fueron de -0,16 % con linagliptina (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) y -0,36 % con glimepirida (nivel basal medio de HbA1c de 7,69 %) con una diferencia media de tratamiento del 0,20 % (97,5 % IC: 0,09, 0,299). La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36,1 %). Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en pacientes tratados con glimepirida (-1,39 frente a + 1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento añadido en pacientes con insuficiencia renal grave, datos de 12 semanas controlados con placebo (medicación de base estable) y extensión de 40 semanas controlada por placebo (medicación de base ajustable)

La eficacia y seguridad de la linagliptina también se evaluaron en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal grave en un estudio doble ciego frente a placebo de 12 semanas de duración, durante las cuales los tratamientos glucémicos de base se mantuvieron estables. La mayoría de los pacientes (80,5 %) recibieron insulina como tratamiento de base, solo o en combinación con otros antidiabéticos orales tales como sulfonilurea, glinida y pioglitazona. Hubo un período adicional de tratamiento de seguimiento de 40 semanas, durante el cual se permitieron ajustes de dosis en los tratamientos antidiabéticos de base.

La linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA1c (un cambio de -0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor basal medio de la HbA1c de 8,2 %. La diferencia observada en la HbA1c sobre el placebo fue de -0,72 % tras 52 semanas.

El peso corporal no fue significativamente diferente entre los grupos. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue mayor que la observada en el placebo debido a un aumento de episodios hipoglucémicos asintomáticos. No hubo ninguna diferencia entre grupos en acontecimientos hipoglucémicos graves.

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

En un estudio doble ciego de 24 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de los medicamentos antidiabéticos de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, después de las cuales se permitieron ajustes. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en HbA1c (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor basal medio de HbA1c de 7,8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

Riesgo cardiovascular (CV)

En un metanálisis prospectivo de episodios CV adjudicados de manera independiente en 19 estudios clínicos (variando de 18 semanas a 24 meses de duración) con 9,459 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del riesgo CV. El criterio principal de valoración, la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable, fue no-significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados y placebo [cociente de riesgos 0,78 (intervalo de confianza del 95 % 0,55; 1,12)]. En total, hubo 60 episodios primarios en linagliptina y 62 en los comparadores. Hasta ahora no hay evidencia de un incremento del riesgo

cardiovascular, pero el número de episodios en los ensayos clínicos imposibilita conclusiones en firme. Sin embargo, los episodios CV fueron similares entre linagliptina y placebo (1,03 % con linagliptina frente a 1,35 % con placebo).

#### **Población pediátrica**

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con linagliptina en uno o más de los grupos de población pediátrica con diabetes tipo 2.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La farmacocinética de la linagliptina se ha descrito ampliamente en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, la linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{max}$ ) 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue en general similar en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

#### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la  $C_{max}$  en 2 horas y disminuyó la  $C_{max}$  en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC<sub>0-72h</sub>. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de  $C_{max}$  y  $T_{max}$ ; por tanto, la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

#### **Distribución**

Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l hasta el 75-89 % a  $\geq 30$  nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

#### **Biotransformación**

Tras una dosis oral de 10 mg de [ $^{14}C$ ] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa

del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la linagliptina.

#### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [<sup>14</sup>C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un ensayo abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de la linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con sujetos sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (ACr) en leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con DMT2 y insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DMT2 y una función renal normal. El aclaramiento de creatinina se determinó con medidas de aclaramiento de creatinina urinaria de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina en sangre en base a la fórmula de Cockcroft-Gault:

$ACr = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica} [ \times 0,85 \text{ para mujeres} ]$ , donde la edad se expresa en años, el peso en kg y la creatinina sérica en mg/dl.

En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de la linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que la linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), el AUC medio y la  $C_{\text{max}}$  de la linagliptina fueron similares a los de los controles sanos correspondientes. No se propone un ajuste de la dosis de linagliptina para pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

##### Índice de masa corporal (IMC)

No se requiere un ajuste de dosis en función del IMC. El IMC no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos anteriores a la autorización de comercialización se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.

##### Sexo

No se requiere un ajuste de dosis en función del sexo. Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina.

#### Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad hasta los 80 años, ya que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años, el paciente mayor tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

#### Población pediátrica

Un ensayo pediátrico de fase 2 examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de  $\geq 10$  a  $< 18$  años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas coincidieron con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostró superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la mínima inhibición de DPP-4 (72% frente a 32%,  $p = 0,0050$ ) y una reducción cuantitativamente mayor sobre el cambio medio ajustado respecto al valor basal de HbA1c (-0,63% frente a -0,48%, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precaución.

#### Raza

No se precisa un ajuste de dosis en función de la raza. Según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático, la raza no tuvo ningún efecto evidente sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en los estudios de fase I específicos en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos, se observó que las características farmacocinéticas de la linagliptina eran similares.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **Fecha de aprobación/ revisión del texto:**