

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TRAYENTA[®]
LINAGLIPTINA**Composición**

1 comprimido recubierto contiene

5 mg

1H-purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(-2- butin-1-il)-3,7- dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil) metil]- dihidro (= linagliptina)

Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio y Opadry Rosado (02F34337)**Indicaciones**Linagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control, junto con la dieta y el ejercicio, como monoterapia o sumado a metformina, sulfonilureas, ~~tiacolidinonas~~ **pioglitazona** o metformina más sulfonilureas.**Dosis y Administración****Adultos**

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. TRAYENTA puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

Alteraciones renales

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales.

Alteraciones hepáticas

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas.

Personas de edad avanzada

No se necesita ajustar la dosis.

Niños y adolescentes

TRAYENTA no se recomienda para niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como el paciente la recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Contraindicaciones

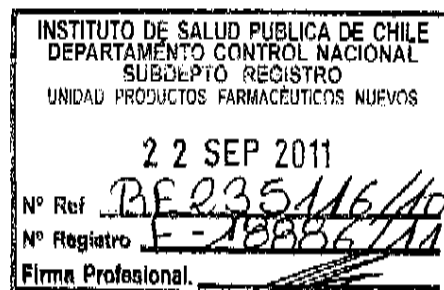
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales**Generales**

TRAYENTA no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la de placebo.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

RF235116

Reg. ISP N° F-18886/11

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos conocidos por causar hipoglucemia (metformina, tiazolidindionas) los porcentajes de hipoglucemia reportados con linagliptina fueron similares a los observados en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Una reducción de la dosis de la sulfonilurea puede ser considerada.

El uso de linagliptina en combinación con insulina no se ha estudiado en forma adecuada.

Interacciones

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas:

Linagliptina es un inhibidor competitivo débil y un inhibidor débil a moderado con base en el mecanismo de inhibición de la CYP, isoenzima CYP3A4, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es inductor de las isoenzimas CYP.

Linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y un inhibidor del transporte de la digoxina mediado por la glucoproteína P, de baja potencia. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción farmacológica *in vivo* se considera improbable que linagliptina cause interacciones con otros sustratos de la P-gp.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas:

Los datos clínicos que se describen a continuación apuntan a que el riesgo de interacciones de interés clínico por la coadministración de medicamentos, es bajo. No se observaron interacciones clínicamente significativas que requirieran ajustes de la dosis. Linagliptina carece de efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de la metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales; las pruebas *in vivo* muestran un bajo potencial de interacciones farmacológicas con los sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glucoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés).

Metformina: La coadministración de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces diarias con dosis supraterapéuticas de 10 mg de linagliptina una vez por día, no afectó la farmacocinética de linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos. Por lo tanto, linagliptina no inhibe el transporte mediado por los OCT.

Sulfonilureas: La farmacocinética en estado de equilibrio de 5 mg de linagliptina no se modificó por la coadministración de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) y de múltiples dosis orales de 5 mg de linagliptina. Sin embargo, hubo una reducción clínicamente no relevante de 14% tanto del AUC y de la C_{max} de glibenclamida. Debido a que glibenclamida es metabolizada principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que linagliptina no inhibe el CYP2C9. No se esperan interacciones de interés clínico con otras sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida y glimpirida) que, al igual que la glibenclamida, son eliminadas principalmente por el CYP2C9.

Tiazolidindionas: La coadministración de múltiples dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supraterapéuticas) con múltiples dosis de 45 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y de CYP3A4, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética, ya sea de linagliptina o de pioglitazona, ni sobre los metabolitos activos de la pioglitazona, lo cual indica que linagliptina no inhibe el metabolismo mediado por CYP2C8 *in vivo* y respalda la conclusión de que la inhibición *in vivo* de CYP3A4 por linagliptina es insignificante.

Ritonavir: Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, sobre la farmacocinética de linagliptina. La coadministración de una

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

única dosis oral de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir aumentó el AUC y la C_{max} de linagliptina alrededor de dos veces y tres veces, respectivamente. La simulación de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado de equilibrio, con y sin ritonavir, indicó que el aumento de la exposición no se asocia con aumento de la acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se anticipan interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glucoproteína P/CYP3A4 y no se requieren ajustes de dosis.

~~Rifampicina: Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de rifampicina, un inhibidor potente de la glucoproteína P y de CYP3A4, sobre la farmacocinética de 5 mg de linagliptina. Coadministraciones múltiples de linagliptina con rifampicina, dieron lugar a una disminución de 39,6% y 43,8% del AUC y de la C_{max} de linagliptina en estado de equilibrio y de alrededor del 30% de la inhibición de la DPP-4, en concentraciones basales. Así, se prevé que linagliptina en combinación con inductores potentes de la P-gp será clínicamente eficaz, si bien podría no alcanzarse la máxima eficacia.~~

Rifampicina: La rifampicina disminuye la exposición a linagliptina, sugiriendo que la eficacia de TRAYENTA puede reducirse si se administra con un inductor potente de glucoproteína P o de CYP3A4. Por tanto, es altamente recomendable el uso de un tratamiento alternativo cuando linagliptina se deba administrar con un inductor de glucoproteína P o de CYP3A4.

Digoxina: La coadministración de múltiples dosis diarias de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina, no afectó la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por lo tanto, linagliptina no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P *in vivo*.

Warfarina: dosis diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la S(-) o R(+) warfarina, un sustrato de CYP2C9, lo cual muestra que linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

Simvastatina: Múltiples dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supraterapéuticas) tuvieron efectos mínimos sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de simvastatina, un sustrato sensible de CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de administrar 10 mg de linagliptina en forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmática de simvastatina aumentó el 34%, y la C_{max} el 10%. Por lo tanto, linagliptina se considera como un inhibidor débil del metabolismo mediado por CYP3A4, y se considera que no requiere ajuste de la dosificación, cuando se administran en forma concomitante sustancias metabolizadas por el CYP3A4.

Anticonceptivos orales: La coadministración con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de levonorgestrel o etinilestradiol.

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de alrededor del 30%. Debido a que la coadministración de comidas con alto contenido graso con linagliptina no causó efectos clínicos relevantes sobre su farmacocinética, la misma puede administrarse con o sin alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

Existen datos limitados sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos sobre la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA durante el embarazo.

Lactancia

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF235116

Reg. ISP N° F-18886/11

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL.

Los datos sobre farmacodinámica/toxicología en animales mostraron excreción de linagliptina/sus metabolitos en la leche. No puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/lactantes. TRAYENTA no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en animales, con dosis hasta de 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces superior a la exposición humana, sobre la base de las comparaciones del AUC).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

Sin embargo, se debe avisar a los pacientes que se han reportado mareos en los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si las pacientes experimentan mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

Efectos secundarios

La seguridad de TRAYENTA se evaluó en general en 4.687 pacientes con DM2, de los cuales 4.040 pacientes recibieron la dosis objetivo de 5 mg.

A los estudios controlados con placebo ingresaron 3.749 pacientes, de los cuales 2.566 pacientes recibieron la dosis terapéutica de 5 mg de linagliptina. 2.360 pacientes fueron expuestos a 5 mg de linagliptina una vez por día durante \geq 12 semanas.

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de EAs en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con 5 mg de linagliptina (53,8% vs. 55,0%). La interrupción del tratamiento debida a EAs fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de linagliptina (3,6% vs. 2,3 %).

Debido al impacto del tratamiento de base sobre los eventos adversos (por ejemplo sobre la hipoglucemia), se analizaron y mostraron los eventos adversos en relación a los respectivos esquemas de tratamiento (como monoterapia, adicional a metformina, adicional a tiazolidindiona [un fármaco agonista de los PPAR γ], adicional a una sulfonilurea y adicional a metformina más una sulfonilurea).

Los estudios controlados con placebo incluyen 12 estudios donde linagliptina se administró como:

- monoterapia a corto plazo, hasta por 4 semanas
- monoterapia con \geq 12 semanas de duración
- adicional a metformina
- tratamiento combinado inicial con pioglitazona
- adicional a una sulfonilurea
- adicional a metformina + sulfonilurea

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferidos por SOC y MedDRA, reportados en pacientes que recibieron 5 mg de TRAYENTA en los 12 estudios doble ciego como monoterapia, como tratamiento inicial combinado o como tratamiento adicional y se presentan por esquema de tratamiento en la tabla que sigue (véase Tabla 1).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA, como monoterapia o como tratamiento combinado (análisis combinado de los estudios controlados con placebo)

SOC	Reacciones adversas por esquema de tratamiento				
	Linagliptina (monoterapia)	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Sulfonilurea	Linagliptina + Pioglitazona	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea
Infecciones e infestaciones			nasofaringitis		
Trastornos del sistema inmune	hipersensibilidad	hipersensibilidad	hipersensibilidad	hipersensibilidad	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición					hipoglucemia
			hipertrigliceridemia		
				hiperlipidemia	
Trastornos del sistema nervioso		mareos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	tos	tos	tos	tos
Trastornos digestivos	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis	pancreatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		mialgia			
Otras exploraciones				aumento de peso	

En un estudio controlado de 52 semanas, en que se comparó linagliptina con glimepirida, en que todos los pacientes recibieron metformina, las reacciones adversas reportadas en 5% o más de los pacientes tratados con linagliptina y más frecuentes que en pacientes tratados con sulfonilurea fueron artralgia (5,7% vs. 3,5%), dolor de espalda (6,4% vs. 5,2%) y dolor de cabeza (5,7% vs. 4,2%).

El evento adverso reportado con mayor frecuencia fue la hipoglucemia bajo la triple combinación, linagliptina más metformina más sulfonilurea: 22,9% vs. 14,8% con placebo.

La hipoglucemia en los estudios controlados con placebo (7,6 %; n=196) fue leve (6,8 %; n=175) o moderada (0,8%; n=21). En ningún caso la hipoglucemia se clasificó como grave.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF235116

Reg. ISP N° F-18886/11

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Sobredosis

Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se realizaron en personas sanas, dosis únicas hasta de 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales de soporte, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo todo el material que no haya sido absorbido, monitoreo clínico e institución de medidas clínicas según necesidad.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de DPP-4, código ATC: A10BH05

Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5) una enzima que interviene en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido -1 similar al glucagón, polipéptido insulínico dependiente de glucosa). Estas hormonas son rápidamente degradadas por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretínicas intervienen en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se secretan en niveles basales bajos durante todo el día, que aumentan inmediatamente después de la ingesta de comida. GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis de insulina y la secreción de las células beta del páncreas en presencia de concentraciones normales y elevadas de glucosa sanguínea. Más aún la GLP-1 también reduce la excreción de glucagón en las células alfa del páncreas, lo cual conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa. Linagliptina (TRAYENTA) se une con gran eficacia a la DPP-4 de manera reversible y esto conduce a un incremento sostenido y a una prolongación de los niveles de incretinas activas. TRAYENTA aumenta la secreción de insulina de modo dependiente de la glucosa y disminuye la secreción de glucagón, y esto produce una mejoría global de la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad >10000 veces superior comparada con la actividad de la DPP-8 o de la DPP-9 *in vitro*.

Linagliptina en monoterapia

La eficacia y seguridad de linagliptina como monoterapia se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg diarios de linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c (-0,69 % de cambio comparado con placebo), en pacientes con HbA1c basal de aproximadamente 8 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia en ayunas, la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0%, comparado con placebo.

La mejoría de la HbA1c no fue afectada por el género, la edad, la raza, el índice de masa corporal basal, la existencia de síndrome metabólico, o un índice estándar de resistencia insulínica, modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA-IR). El tratamiento con 5 mg diarios de linagliptina mejoró significativamente los marcadores indirectos de la función de las células beta, (incluye el HOMA: *Homeostasis Model Assessment*), el cociente proinsulina: insulina, y las mediciones de la respuesta de las células beta a partir de las frecuentes pruebas de tolerancia a la glucosa. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Monoterapia con linagliptina para pacientes no aptos para recibir metformina

También se evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina como monoterapia en pacientes para quienes la metformina resulta inadecuada, debido a intolerancia o contraindicación, en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejorías significativas de la HbA1c, (-0,57 % de cambio comparado con el placebo), desde una HbA1c media basal de 8,09 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y una mayor

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina como monoterapia durante 12 semanas en comparación con placebo, y datos de 26 semanas en comparación con un inhibidor de la α -glucosidasa (voglibosa).

También se evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina como monoterapia en pacientes japoneses en un estudio doble ciego versus placebo durante 12 semanas y voglibosa (un inhibidor de la α -glucosidasa) durante 26 semanas. Linagliptina (5 mg) proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,87 % de cambio comparada con placebo) después de 12 semanas desde una HbA1c media basal de 8,0 %. Asimismo, linagliptina (5 mg) proporcionó mejorías significativamente superiores de la HbA1c comparada con voglibosa, (-0,32 % de cambio comparada con voglibosa) después de 26 semanas, a partir de una HbA1c media basal de 8,0 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia en ayunas, y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo y con voglibosa. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo y a la observada con voglibosa. El peso corporal no difirió significativamente entre linagliptina (5 mg) y placebo después de 12 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con linagliptina (5 mg), mostraron una pequeña disminución media versus basal del peso corporal (-0,16 kg) después de 26 semanas, comparada con una disminución media significativa del peso corporal en los pacientes tratados con voglibosa (-1,04 kg).

Linagliptina adicional al tratamiento con metformina

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,64% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia en ayunas, la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0%, comparada con placebo. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL****Linagliptina adicional al tratamiento con sulfonilurea**

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con una sulfonilurea se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,47% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,6%. Linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0%. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina adicional a una combinación de metformina y sulfonilurea

Se realizó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg de linagliptina versus placebo en pacientes insuficientemente tratados con una combinación de metformina y una sulfonilurea. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,62% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,14%. Linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de <7,0 y también de glucemia en ayunas y 2 horas posprandial (PPG), comparada con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

Linagliptina como tratamiento inicial combinado con pioglitazona

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas en el cual se inició el tratamiento con 5 mg de linagliptina en combinación con 30 mg de pioglitazona dicho tratamiento inicial con ambos fármacos

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

proporcionó mejorías significativas de la HbA1c comparado con pioglitazona y placebo (-0,51 %), a partir de una HbA1c media basal de 8,6 %. La combinación inicial de linagliptina y pioglitazona también mostró mejorías significativas de la glucemia en ayunas, y una mayor proporción de pacientes tendieron a alcanzar la meta de HbA1c (<7%), y una reducción de la HbA1c $\geq 0,5\%$. El peso corporal aumentó de manera significativa con el tratamiento inicial con linagliptina en combinación con pioglitazona, que con pioglitazona y placebo (1,1 kg).

Datos de 12 meses con linagliptina adicional a metformina, en comparación con glimepirida

En un estudio que comparó la eficacia y seguridad de la adición de 5 mg de linagliptina o glimepirida (una sulfonilurea) en pacientes con control glucémico inadecuado bajo tratamiento con metformina como monoterapia, linagliptina fue similar a glimepirida para reducir la HbA1c, con una diferencia media de la HbA1c entre tratamientos desde el nivel basal hasta las 52 semanas de +0,22% para linagliptina comparada con glimepirida. En este estudio, el cociente entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mostró una mejoría estadísticamente significativa con linagliptina comparada con glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo tratado con linagliptina (5,3 %) fue significativamente menor que en el grupo tratado con glimepirida (30,3 %). Los pacientes tratados con linagliptina (5 mg), mostraron una significativa disminución media versus el valor basal del peso corporal comparado con una ganancia ponderal significativa en los pacientes tratados con glimepirida (-1,02 vs. +1,46 kg).

Factores de riesgo cardiovascular

En un metanálisis prospectivo, pre-especificado de eventos cardiovasculares adjudicados en forma independiente a partir de 8 estudios clínicos en fase III que comprendieron 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con linagliptina no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. El desenlace principal, la combinación de: ocurrencia o el tiempo hasta la primera ocurrencia de muerte CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización debida a angina inestable, fue significativamente menor para linagliptina versus el placebo y los agentes de comparación activos combinados [Razón de peligro 0,34 (Intervalo de confianza al 95% 0,17; 0,70)].

Farmacocinética

La farmacocinética de linagliptina ha sido extensamente estudiada en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos y pacientes, linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (Tmax mediana) de 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina declinan de manera trifásica, con una prolongada vida media terminal (más de 100 horas), que se relaciona principalmente con la unión estrecha y saturable de linagliptina con la DPP-4, y que no contribuye a la acumulación del fármaco. La vida media eficaz para la acumulación de linagliptina, después de la administración oral de varias dosis de 5 mg, es aproximadamente de 12 horas. Después de la administración de 5 mg de linagliptina una vez por día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan con la tercera dosis. El AUC plasmática de linagliptina aumentó aproximadamente 33% después de administrar 5 mg en estado de equilibrio, en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra e interindividual para el AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente). El AUC plasmática de linagliptina aumentó en una proporción menor que la dosis. En general, la farmacocinética de linagliptina fue similar en individuos sanos a la de pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es aproximadamente 30%. Debido a que la administración concomitante de comidas con alto contenido graso y linagliptina no causó efectos clínicos relevantes

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL.

sobre su farmacocinética, la misma puede administrarse con o sin alimentos. Estudios *in vitro* indican que linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del CYP3A4. Ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, elevó al doble la exposición (AUC) y la coadministración de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la P-gp y del CYP3A4 dio lugar a una disminución aproximada del 40% del AUC de linagliptina en estado de equilibrio, presumiblemente por aumento/disminución de la biodisponibilidad de linagliptina por inhibición/inducción de la glucoproteína P.

Distribución

Como resultado de la unión a los tejidos, la media del volumen de distribución aparente en estado de equilibrio después de administrar una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina a individuos sanos, es de aproximadamente 1110 litros, lo cual indica que linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de linagliptina con las proteínas plasmáticas depende de su concentración: disminuye desde alrededor del 99% a 1 nmol/L al 75-89% a ≥ 30 nmol/L, lo cual refleja saturación de la unión a la DPP-4 con concentraciones crecientes de linagliptina. En concentraciones elevadas, donde la DPP-4 está enteramente saturada, entre el 70 y el 80% de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas distintas de la DPP-4, de ahí que entre el 30 y el 20% no estuviera unida en el plasma.

Metabolismo

Después de administrar una dosis oral de 10 mg de [¹⁴C] linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excretó en la orina. El metabolismo desempeña una función subordinada en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal que resultó farmacológicamente inactivo, con una exposición relativa a linagliptina del 13,3% en estado de equilibrio, por lo cual no contribuye a la actividad inhibitoria de linagliptina sobre la DPP-4.

Excreción

Después de la administración de una dosis oral de [¹⁴C] linagliptina a individuos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó por las heces (80%) o la orina (5%) en los 4 días posteriores a la administración de la dosis. La depuración renal en estado de equilibrio fue alrededor de 70 mL/min.

Poblaciones especiales**Insuficiencia renal**

Se llevó a cabo un estudio con dosis múltiples, abierto, para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal crónica, comparados con individuos sanos como control. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada según la depuración de creatinina como leve (50 a < 80 mL/min), moderada (30 a < 50 mL/min) y grave (< 30 mL/min), además de los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis. Además los pacientes con DM2 y disfunción renal grave (< 30 mL/min) fueron comparados con los pacientes con función renal normal. Se determinó la depuración de creatinina en orina de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina sérica sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$CrCl = [140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0,85 \text{ para pacientes mujeres} \} [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}].$$

En estado de equilibrio, la exposición a linagliptina fue comparable en los pacientes con alteraciones renales leves y los individuos sanos. Se observó un moderado incremento de la exposición (alrededor de 1,7 veces) en los pacientes con alteración renal moderada, en comparación con los controles. La exposición en los pacientes con DM2 e insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces comparados con los pacientes con DM2 con función renal normal. El AUC previsto de linagliptina en estado de equilibrio en pacientes con enfermedad renal terminal indicó una exposición comparable a la observada en pacientes con alteraciones renales moderadas a graves. Además, no se prevé que linagliptina

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF235116

Reg. ISP N° F-18886/11

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

sea eliminada en grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Además, la insuficiencia renal leve no tuvo efecto sobre la farmacocinética de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 como lo indican los análisis farmacocinéticos en la población.

Insuficiencia hepática

~~En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), las AUC y la C_{max} medias de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos comparables después de la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina. No es necesario ajustar la dosis de linagliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.~~

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la exposición en estado estacionario (AUC₀₋₂₄) de linagliptina fue aproximadamente un 25% menor y la C_{max,ss} aproximadamente un 36% más baja que en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la AUC₀₋₂₄ de linagliptina fue aproximadamente 14% inferior y la C_{max,ss} aproximadamente un 8% menor que en sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) experimentaron una exposición comparable de linagliptina en términos de AUC₀₋₂₄ y la C_{max} fue aproximadamente un 23% inferior en comparación con sujetos sanos. Las reducciones en los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática no se tradujeron en una reducción en la inhibición de la DPP-4. No es necesario ajustar la dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Índice de masa corporal (IMC)

No se requiere ajustar la dosis con base en el índice de masa corporal. El índice de masa corporal no tuvo efecto clínicamente relevante con respecto a la farmacocinética de linagliptina sobre la base de un análisis farmacocinético de la población de los estudios en Fase I y Fase II.

Género

No se requiere ajustar la dosis con base en el género. El género no tuvo efecto clínicamente relevante con respecto a la farmacocinética de linagliptina sobre la base de un análisis farmacocinético de los datos de la población de los estudios en Fase I y Fase II.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad avanzada, dado que la edad no tiene un impacto de interés clínico respecto de la farmacocinética de linagliptina con base en un análisis de los datos farmacocinéticos de Fase I y Fase II. Las personas de edad avanzada (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de las personas más jóvenes.

Pediatría

Aún no se han llevado a cabo estudios sobre farmacocinética con linagliptina en pacientes pediátricos.

Raza

No se requiere ajustar la dosis debido a la raza. La etnicidad no tuvo efectos manifiestos sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina con base en un análisis combinado de los datos farmacocinéticos disponibles, que incluyeron pacientes caucásicos, hispanos, afroamericanos y asiáticos. Además se observó que las características farmacocinéticas de linagliptina fueron similares en estudios especiales de Fase I realizados en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

*FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL***Toxicología***Carcinogénesis*

Se realizó un estudio de dos años sobre carcinogénesis en ratas machos y hembras tratadas con dosis orales de 6, 18 y 60 mg/kg/día de linagliptina. No hubo aumento en la incidencia de tumores en ninguno de los órganos hasta la dosis de 60 mg/kg/día. Esta dosis lleva a una exposición aproximadamente 418 veces mayor que la exposición humana alcanzada con la dosis diaria máxima recomendada para los seres humanos adultos (MRHD por sus siglas en inglés) de 5 mg/día, con base en las AUC comparativas. Se realizó también un estudio a dos años sobre carcinogénesis en ratones machos y hembras tratados con dosis orales de 8, 25 y 80 mg/kg/día. No hubo evidencia de posible carcinogénesis hasta con 80 mg/kg/día, aproximadamente 242 veces la exposición de la MRHD.

Genotoxicidad

Linagliptina no causó mutagénesis o clastogénesis con o sin activación metabólica con el método de mutagénesis bacteriana de Ames, en la prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, ni tampoco en la prueba del micronúcleo *in vivo*.

Toxicidad reproductiva

En los estudios sobre fertilidad en ratas tratadas mediante gavaje oral con dosis de 10, 30 y 240 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 4 semanas antes y durante el apareamiento; las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el Día 6 de gestación. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento, ni la fertilidad y se obtuvieron crías vivas hasta con la dosis más elevada de 240 mg/kg/día (alrededor de 943 veces superior a la exposición humana, con base en la MRHD, según las AUC comparativas).

En los estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, linagliptina no mostró ser teratogénica en dosis hasta de 240 mg/kg/día inclusive (943 x MRHD) en la rata y de 150 mg/kg/día (1943 x MRHD) en el conejo. Se obtuvo un NOAEL de 30 mg/kg/día (49 x MRHD) y de 25 mg/kg/día (78 x MRHD) para toxicidad embrionaria y fetal en los estudios de toxicidad realizados en ratas y conejos, respectivamente.

Presentación

Envases con X comprimidos recubiertos de 5 mg

Almacenar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

