

## 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 o 3 blisters de AL/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BOENRINGER INGELHEIM PROMECO S:A DE C:V, Ciudad de México, México. BOENRINGER INGELHEIM PROMECO S:A DE C:V, Ciudad de México, México. Producto terminado.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	2. WEST WARD COLUMBUS INC, Columbus, Estados Unidos de América. Producto terminado. 3. SIXARP LLC - PRAXIS PACKAGING SOLUTIONS, Michigan, Estados Unidos de América. Empacador secundario y etiquetado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-040-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de marzo de 2014
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Linagliptina	5,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protejase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

TRAYENTA está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes tipo 2.

### Contraindicaciones:

TRAYENTA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la linagliptina o a cualquiera de los excipientes de TRAYENTA, tales como anafilaxia, angioedema, exfoliación cutánea, urticaria o hiperreactividad bronquial.

### Precauciones

Limitaciones para su uso

No se debe usar TRAYENTA en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos.

TRAYENTA no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de padecer pancreatitis al usar TRAYENTA.

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

#### **Pancreatitis**

En pacientes que estaban recibiendo tratamiento con TRAYENTA se informaron casos de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal. En el estudio CARMELINA, se informó pancreatitis aguda en 9 (0.3%) pacientes tratados con TRAYENTA y en 5 (0.1%) pacientes tratados con placebo. Dos pacientes tratados con TRAYENTA en el estudio CARMELINA tuvieron pancreatitis aguda con un desenlace mortal. Posterior a la comercialización, se han informado casos de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal, en pacientes que recibían tratamiento con TRAYENTA.

Se debe prestar especial atención a la aparición de posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha la presencia de pancreatitis, suspender de inmediato la administración de TRAYENTA e iniciar el tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis durante el tratamiento con TRAYENTA.

#### **Insuficiencia cardíaca**

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 y la insuficiencia cardíaca en estudios de resultados cardiovasculares de otros dos miembros de la clase de inhibidores de la DPP-4. En estos estudios se evaluó a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Se deben tomar en cuenta los riesgos y beneficios de TRAYENTA antes de iniciar el tratamiento en los pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca, como los que tengan antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y se debe observar a estos pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y se les debe decir que los comuniquen de inmediato. Si ocurre insuficiencia cardíaca, evaluar y tratar de acuerdo con los estándares habituales, y se debe considerar la interrupción del tratamiento con TRAYENTA.

#### **Uso con medicamentos que causan hipoglucemia.**

Se sabe que los secretagogos de insulina y la insulina causan hipoglucemia. En estudios clínicos, el uso de TRAYENTA en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina se asoció con una mayor tasa de hipoglucemia en comparación con el placebo. El uso de TRAYENTA en combinación con insulina en sujetos con insuficiencia renal grave se asoció con una mayor tasa de hipoglucemia. Por consiguiente, es posible que sea necesario administrar una dosis más baja del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se administran en combinación con TRAYENTA.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Posterior a la comercialización se han informado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con TRAYENTA. Entre estas reacciones se encuentran anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea. La aparición de estas reacciones ocurrió predominantemente dentro de los tres primeros meses después de iniciar el tratamiento con TRAYENTA, y algunos informes se presentaron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave, suspender la administración de TRAYENTA, evaluar otras posibles causas del acontecimiento y establecer un tratamiento antidiabético alternativo.

También se han informado casos de angioedema con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

(DPP-4). Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de DPP-4, ya que se desconoce si estos pacientes tendrán predisposición a sufrir angioedema con TRAYENTA.

#### Artralgia severa e incapacitante

Posterior a la comercialización se han informado casos de artralgia severa e incapacitante en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia con el medicamento varía de un día hasta años. Los pacientes experimentaron el alivio de los síntomas tras la interrupción de la medicación. Un subconjunto de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el mismo medicamento o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Considerar los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa del dolor articular intenso e interrumpir el medicamento, si procede.

#### Penfigoide ampolloso

Se informó penfigoide ampolloso en 7 (0.2%) pacientes tratados con TRAYENTA, en comparación con ninguno en los pacientes tratados con placebo en el estudio CARMELINA, y 3 de estos pacientes fueron hospitalizados debido al penfigoide ampolloso. Con posterioridad a la comercialización, se han informado casos de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores de la DPP-4 que requirieron hospitalización. En los casos comunicados, los pacientes en general se recuperaron con tratamiento inmunodepresor tópico o sistémico y la suspensión del inhibidor de la DPP-4. Se debe indicar a los pacientes que comuniquen la formación de ampollas o erosiones mientras están recibiendo TRAYENTA. Ante la sospecha de penfigoide ampolloso, se debe suspender la administración de TRAYENTA y considerar la posibilidad de derivar al paciente a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

#### Efectos indeseables

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro lugar en la información para prescribir:

Pancreatitis.

Insuficiencia cardíaca.

Uso con medicamentos que causan hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad.

Artralgia severa y incapacitante.

Penfigoide ampolloso.

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de seguridad de TRAYENTA 5 mg una vez al día en pacientes con diabetes tipo 2 se basa en 14 estudios controlados con un placebo, 1 estudio controlado con un fármaco activo y un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave. En los 14 estudios controlados con un placebo, un total de 3625 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados con TRAYENTA 5 mg al día, y 2176 tratados con un placebo. La exposición promedio en los pacientes tratados con TRAYENTA en los distintos estudios fue de 29.6 semanas. El periodo máximo de seguimiento fue de 78 semanas.

TRAYENTA 5 mg una vez al día se estudió como monoterapia en tres estudios controlados con un placebo, de 18 y 24 semanas de duración, y en cinco estudios adicionales controlados con un

placebo, con una duración  $\leq 18$  semanas. El uso de TRAYENTA en combinación con otros antihiper glucemiantes se estudió en seis estudios controlados con un placebo: dos con metformina (duración del tratamiento de 12 y 24 semanas); uno con una sulfonilurea (duración del tratamiento de 18 semanas); uno con metformina y sulfonilurea (duración del tratamiento de 24 semanas); uno con pioglitazona (duración del tratamiento de 24 semanas); y uno con insulina (criterio principal de valoración a las 24 semanas).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas registradas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron TRAYENTA (n = 3625) y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo (n = 2176), provenientes de un conjunto de datos combinados de 14 estudios clínicos controlados con un placebo. La incidencia global de eventos adversos con TRAYENTA fue similar a la del placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con TRAYENTA y más frecuentes que con el placebo en los estudios clínicos controlados con un placebo, de TRAYENTA administrado como monoterapia o en combinación**

	Número (%) de pacientes	
	TRAYENTA 5 mg n = 3625	Placebo n = 2176
Nasofaringitis	254 (7.0)	132 (6.1)
Diarrea	119 (3.3)	65 (3.0)
Tos	76 (2.1)	30 (1.4)

Las tasas de otras reacciones adversas con TRAYENTA 5 mg frente al placebo cuando TRAYENTA se administró en combinación con antidiabéticos específicos fueron: infección de las vías urinarias (3.1% frente a 0%) e hipertrigliceridemia (2.4% frente a 0%) cuando TRAYENTA se administró como terapia complementaria a una sulfonilurea; hiperlipidemia (2.7% frente a 0.8%) y aumento de peso (2.3% frente a 0.8%) cuando TRAYENTA se administró como terapia complementaria a la pioglitazona; y estreñimiento (2.1% frente a 1%) cuando TRAYENTA se administró como terapia complementaria a la insulina basal. Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos del tratamiento con TRAYENTA fueron: hipersensibilidad (p. ej., urticaria, angioedema, exfoliación cutánea localizada o hiperreactividad bronquial) y mialgia.

Después de 104 semanas de tratamiento en un estudio controlado que comparó TRAYENTA con glimepirida, en el que todos los pacientes también recibieron metformina, las reacciones adversas registradas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con TRAYENTA (n = 776) y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con una sulfonilurea (n = 775) fueron dolor de espalda (9.1% frente a 8.4%), artralgia (8.1% frente a 6.1%), infección de las vías respiratorias altas (8.0% frente a 7.6%), cefalea (6.4% frente a 5.2%), tos (6.1% frente a 4.9%) y dolor en las extremidades (5.3% frente a 3.9%).

En el programa de estudios clínicos se reportó pancreatitis en 15.2 casos por 10,000 años paciente de exposición durante el tratamiento con TRAYENTA, en comparación con 3.7 casos por 10,000 años paciente de exposición durante el tratamiento con el comparador (placebo y comparador activo sulfonilurea). Después de la última dosis administrada de linagliptina se registraron tres casos adicionales de pancreatitis.

Hipoglucemia

En la Tabla 2 se resume la incidencia de hipoglucemia en estudios de TRAYENTA controlados con placebo. La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando TRAYENTA se administró con sulfonilurea o insulina.

**Tabla 2: Incidencia (%) de hipoglucemia en estudios clínicos de TRAYENTA controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

<b>Complementaria a sulfonilurea (18 semanas)</b>	<b>Placebo (N=84)</b>	<b>TRAYENTA (N=161)</b>
Hipoglucemia con glucosa plasmática <54 mg/dL	1.2%	1.9%
Hipoglucemia severa* (%)	0%	0%
<b>Complementaria a metformina y sulfonilurea (24 semanas)</b>	<b>Placebo (N=263)</b>	<b>TRAYENTA (N=792)</b>
Hipoglucemia con glucosa plasmática <54 mg/dL	5.3%	8.1%
Hipoglucemia severa* (%)	0.8%	0.6%
<b>Complementaria a insulina basal (52 semanas)</b>	<b>Placebo (N=630)</b>	<b>TRAYENTA (N=631)</b>
Hipoglucemia con glucosa plasmática <54 mg/dL	21.6%	19.8%
Hipoglucemia severa* (%)	1.1%	1.7%

\*Hipoglucemia que requiere asistencia de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

En un estudio de seguridad cardiovascular (CAROLINA) de TRAYENTA, controlado con un activo (glimepirida), con una duración mediana del tratamiento de 5.9 años, la incidencia de hipoglucemia severa fue del 0.3% en el grupo de TRAYENTA (N = 3014) y del 2.2% en el grupo de glimepirida (N = 3000).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

TRAYENTA se comparó con un placebo, como terapia complementaria a un tratamiento antidiabético preexistente durante 52 semanas en 133 pacientes con insuficiencia renal grave (valor estimado de TFG <30 mL/min). Durante las 12 primeras semanas del estudio, el tratamiento antidiabético de base se mantuvo estable, e incluyó insulina, sulfonilurea, glinidas y pioglitazona. Para el resto del estudio se permitieron ajustes de la dosis en el tratamiento antidiabético de base.

En general, la incidencia de eventos adversos, entre ellos, hipoglucemia grave, fue similar a la reportada en otros estudios con TRAYENTA. La incidencia observada de hipoglucemia fue mayor (TRAYENTA, 63% en comparación con el placebo, 49%) debido a un incremento de los eventos hipoglucémicos asintomáticos, en especial durante las 12 primeras semanas cuando los tratamientos de base para el control de la glucosa plasmática se mantuvieron estables. Diez pacientes tratados

con TRAYENTA (15%) y 11 pacientes que recibieron el placebo (17%) informaron haber experimentado al menos un episodio hipoglucémico sintomático confirmado (acompañado de una prueba de glucosa en sangre por pinchazo en el dedo con un resultado  $\leq 54$  mg/dL). Durante el mismo periodo se informaron eventos hipoglucémicos graves, definidos como todo evento que requiera de la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras medidas de reanimación en 3 (4.4%) pacientes tratados con TRAYENTA y en 3 (4.6%) pacientes que recibieron el placebo. Los eventos que fueron considerados potencialmente mortales o que requirieron hospitalización se reportaron en 2 (2.9%) pacientes tratados con TRAYENTA y en 1 (1.5%) paciente que recibió el placebo.

El funcionamiento renal, medido a través del valor de la TFGe promedio y la depuración de creatinina no varió durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

#### Análisis clínicos

Los cambios en los datos de laboratorio fueron similares en los pacientes tratados con TRAYENTA 5 mg, en comparación con los pacientes que recibieron el placebo.

Aumento del ácido úrico: los cambios en los valores de laboratorio que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de TRAYENTA y  $\geq 1\%$  más que en el grupo del placebo fueron aumentos en el ácido úrico (1.3% en el grupo del placebo, 2.7% en el grupo de TRAYENTA).

Aumento de la lipasa: en un estudio clínico de TRAYENTA controlado con un placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y micro o macroalbuminuria, se observó un incremento promedio del 30% en las concentraciones de lipasa desde el inicio hasta las 24 semanas en el grupo de TRAYENTA, en comparación con una disminución promedio del 2% en el grupo del placebo. Se observaron niveles de lipasa superiores a 3 veces el límite superior del rango normal en 8.2% de los pacientes del grupo de TRAYENTA, frente a 1.7% de los pacientes del grupo del placebo, respectivamente.

Aumento de la amilasa: en un estudio de seguridad cardiovascular que comparó TRAYENTA con glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observaron niveles de amilasa superiores a 3 veces el límite superior del rango normal en 1.0% de los pacientes tratados con TRAYENTA, en comparación con 0.5% de los pacientes tratados con glimepirida.

Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones de la lipasa y la amilasa con TRAYENTA en ausencia de signos y síntomas potenciales de pancreatitis.

#### Signos vitales

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales en los pacientes tratados con TRAYENTA.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de TRAYENTA después de su aprobación. Como estas reacciones se informan de forma voluntaria por parte de una población cuyo tamaño se desconoce, por lo general no resulta posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Pancreatitis aguda, incluso pancreatitis mortal.

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea

Artralgia severa e incapacitante

Penfigoide ampolloso

Erupción cutánea

Úlceras en la boca, estomatitis

Rabdomiólisis

#### **Posología y modo de administración:**

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TRAYENTA es de 5 mg una vez al día.

TRAYENTA tabletas se puede tomar con o sin alimentos.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

Inductores de la glucoproteína P o de las enzimas CYP3A4

La rifampicina disminuyó la exposición a la linagliptina, lo que indica que la eficacia de TRAYENTA puede verse reducida cuando se administra en combinación con un inductor potente de la P-gp o de las enzimas CYP3A4. Por consiguiente, se recomienda enfáticamente el uso de tratamientos alternativos cuando linagliptina se administre con un inductor potente de la P-gp o de las enzimas CYP3A4.

Secretagogos de insulina o insulina

La coadministración de TRAYENTA con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina puede requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

### **Uso en embarazo y lactancia**

Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos limitados sobre el uso de TRAYENTA en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo. Sí existen riesgos para la madre y el feto asociados a la diabetes mal controlada durante el embarazo.

En estudios sobre la reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró linagliptina a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis similares a la dosis clínica máxima recomendada, con base en la exposición.

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 6 al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con HbA1c >7, y se ha informado que es del 20 al 25% en mujeres con HbA1c >10. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas.

Riesgo maternal y/o embriofetal asociado a la enfermedad.

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo maternal de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros y complicaciones de parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, mortinatos y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos.

Datos en animales.

No se observaron resultados adversos en el desarrollo cuando se administró linagliptina a ratas Wistar Han y conejas himalayas preñadas durante el periodo de organogénesis, en dosis de hasta 240 mg/kg y 150 mg/kg, respectivamente. Estas dosis representan alrededor de 943 veces la dosis clínica de 5 mg en ratas y 1943 veces la dosis clínica de 5 mg en conejas, con base en la exposición. No se observaron resultados adversos funcionales, conductuales ni en la reproducción en las crías tras la administración de linagliptina a ratas Wistar Han desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de

lactancia en dosis 49 veces la dosis clínica de 5 mg, con base en la exposición.

Lactancia.

Resumen de los riesgos.

No hay información acerca de la presencia de linagliptina en la leche humana, los efectos que tiene en los lactantes o los efectos en la producción de leche. No obstante, la linagliptina está presente en la leche de rata. Por lo tanto, deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TRAYENTA, así como los posibles efectos adversos de TRAYENTA o de la enfermedad materna subyacente en el niño lactante.

Uso pediátrico.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRAYENTA en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria**

No .Procede.

### **Sobredosis**

En caso de una sobredosis de TRAYENTA, comunicarse con la autoridad local. La eliminación de linagliptina por hemodiálisis o diálisis peritoneal resulta poco probable.

### **Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: A10BH05.

Grupo farmacoterapéutico: Tracto alimentario y metabolismo, Drogas usadas en diabetes, Drogas hipoglicemiantes excluyendo insulina, Inhibidores de la dipeptidil peptidasa.

Mecanismo de acción.

La linagliptina es un inhibidor de la DPP-4, una enzima que degrada las hormonas incretinas péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Por consiguiente, la linagliptina incrementa la concentración de las hormonas incretinas activas, lo que estimula la liberación de insulina de manera dependiente de glucosa y disminuye los niveles de glucagón en la circulación. Ambas hormonas incretinas participan en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. El organismo segrega hormonas incretinas a un nivel basal bajo a lo largo del día, y estos niveles aumentan inmediatamente después de la ingestión de alimentos. El GLP-1 y el GIP incrementan la biosíntesis de la insulina y la secreción de esta desde las células beta pancreáticas en presencia de niveles normales y elevados de glucosa en sangre. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas, lo que causa una reducción de la producción hepática de glucosa.

Farmacodinámica.

La linagliptina se une a la DPP-4 en una forma reversible, y de esta manera aumenta las concentraciones de hormonas incretinas. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón en una forma que es dependiente de la glucosa, y por lo tanto produce una mejor regulación de la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une de manera selectiva a la DPP-4 e inhibe de manera selectiva la actividad de la DPP-4, pero no la actividad in vitro de DPP-8 o DPP-9 a concentraciones que se aproximan a las exposiciones terapéuticas.

Electrofisiología cardiaca

En un estudio aleatorizado, con diseño cruzado de 4 vías, controlado con un placebo y comparado con un fármaco activo, a 36 sujetos sanos se les administró una sola dosis oral de linagliptina 5 mg,

linagliptina 100 mg (20 veces la dosis recomendada), moxifloxacino y un placebo. No se observó ningún aumento en el QTc ni con la dosis recomendada de 5 mg ni con la dosis de 100 mg. Con la dosis de 100 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de linagliptina fueron aproximadamente 38 veces más altas que las concentraciones máximas luego de la dosis de 5 mg.

### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación)**

La farmacocinética de la linagliptina ha sido caracterizada en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 5 mg a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de linagliptina se registraron aproximadamente una hora y media después de la administración de la dosis ( $T_{m\acute{a}x}$ ); la media del área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática fue de 139 nmol<sup>h</sup>/L y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fue de 8.9 nmol/L.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen en por lo menos una manera bifásica con una vida media terminal larga (mayor de 100 horas), que se relaciona con la unión saturable de la linagliptina a la DPP-4. La prolongada fase de eliminación no contribuye a la acumulación del fármaco. La vida media efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada mediante la administración oral de dosis múltiples de linagliptina 5 mg, es de aproximadamente 12 horas. Luego de la dosificación una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan alrededor de tercera dosis de linagliptina 5 mg, y la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC aumentaron en un factor de 1.3 en el estado estacionario, en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra-sujetos e inter-sujetos para el ABC de linagliptina fueron pequeños (12.6% y 28.5%, respectivamente). El ABC de la concentración plasmática de linagliptina aumentó de una manera menor que en proporción a la dosis, en el intervalo de dosis de 1 a 10 mg. La farmacocinética de la linagliptina es similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes tipo 2.

#### **Absorción.**

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente 30%. Una comida con alto contenido de grasas redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  en 15% y aumentó el ABC en 4%; este efecto no es clínicamente relevante. TRAYENTA se puede tomar con o sin alimentos.

#### **Distribución.**

La media del volumen aparente de distribución en el estado estacionario luego de una dosis intravenosa única de linagliptina 5 mg a sujetos sanos es de aproximadamente 1110 L, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión de la linagliptina a las proteínas plasmáticas depende de la concentración; disminuye de aproximadamente 99% a 1 nmol/L hasta 75%-89% a  $\geq 30$  nmol/L, lo que refleja una saturación de la unión a la DPP-4 conforme aumenta la concentración de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70% al 80% de la linagliptina permanece unida a las proteínas plasmáticas, y el 20% al 30% está libre en el plasma. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve afectada en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### **Eliminación.**

La linagliptina tiene una vida media terminal de aproximadamente 200 horas en el estado estacionario, aunque la vida media de acumulación es de aproximadamente 11 horas. La depuración renal en el estado estacionario fue de aproximadamente 70 mL/min.

#### **Metabolismo.**

Luego de la administración oral, la mayor parte (alrededor del 90%) de la linagliptina se excreta sin cambio, lo que indica que el metabolismo representa una vía menor de eliminación. Una pequeña fracción de la linagliptina absorbida es metabolizada y produce un metabolito farmacológicamente inactivo, que muestra una exposición en el estado estacionario de 13.3% en relación con la linagliptina.

## Excreción.

Después de la administración por vía oral de una dosis de [14C]-linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó a través del sistema enterohepático (80%) o a través de la orina (5%) dentro de 4 días a partir de la administración de la dosis.

## Poblaciones específicas.

### Insuficiencia renal

Un estudio farmacocinético abierto evaluó la farmacocinética de linagliptina 5 mg en pacientes de ambos sexos con diferentes grados de insuficiencia renal crónica. El estudio incluyó 6 sujetos sanos con un funcionamiento renal normal (depuración de creatinina [CrCl]  $\geq$  80 mL/min), 6 pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 50 a <80 mL/min), 6 pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 mL/min), 10 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) y 11 pacientes con diabetes tipo 2 y un funcionamiento renal normal. La depuración de creatinina se determinó mediante la cuantificación de la depuración de creatinina en orina de 24 horas o se calculó a partir de la creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

En el estado estacionario, la exposición a la linagliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve fue similar a la de los sujetos sanos.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada en condiciones del estado estacionario, se vio un aumento del valor promedio de la exposición a la linagliptina ( $ABC_{\tau,ss}$  del 71% y  $C_{máx}$  del 46%) en comparación con los sujetos sanos. Este aumento no estuvo asociado con una vida media de acumulación o una vida media terminal prolongadas, o con un factor de acumulación aumentado. La excreción renal de linagliptina fue de menos del 5% de la dosis administrada, y no se vio afectada por un funcionamiento renal disminuido.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave mostraron una exposición en el estado estacionario aproximadamente 40% mayor que la de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y funcionamiento renal normal (aumento en el  $ABC_{\tau,ss}$  de 42% y en la  $C_{máx}$  de 35%). Para ambos grupos con diabetes mellitus tipo 2, la eliminación renal fue de menos del 7% de la dosis administrada.

Estos resultados fueron respaldados adicionalmente por los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional.

### Insuficiencia hepática.

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la exposición en el estado estacionario ( $ABC_{\tau,ss}$ ) de la linagliptina fue aproximadamente 25% menor, y la  $C_{máx,ss}$  fue aproximadamente 36% menor que en los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), el  $ABC_{ss}$  de la linagliptina fue aproximadamente 14% menor y la  $C_{máx,ss}$  fue aproximadamente 8% menor que en los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) tuvieron una exposición similar a la linagliptina, en términos del  $ABC_{0-24}$ , y una  $C_{máx}$  aproximadamente 23% menor en comparación con los sujetos sanos. Las reducciones en los parámetros farmacocinéticos vistas en los pacientes con insuficiencia hepática no causaron reducciones en la inhibición de la DPP-4.

### Índice de masa corporal (IMC)/Peso

No es necesario ajustar la dosis en función del IMC o del peso. El IMC y el peso no tuvieron ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la linagliptina, con base en un análisis farmacocinético poblacional.

### Sexo.

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la linagliptina, de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

Población geriátrica.

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la linagliptina, de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

Población pediátrica.

Aún no se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la linagliptina en pacientes pediátricos.

Raza.

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. La raza no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la linagliptina, de acuerdo con los datos farmacocinéticos disponibles, que incluyen sujetos de raza blanca, hispanos, de raza negra y asiáticos.

Interacciones:

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vitro

La linagliptina es un inhibidor débil a moderado de CYP3A4, una isoenzima CYP, pero no inhibe otras isoenzimas CYP y no es un inductor de las isoenzimas CYP, entre ellas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 4A11.

La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), y a concentraciones altas inhibe el transporte de digoxina mediado por la P-gp. Con base en estos resultados y en estudios in vivo de interacciones medicamentosas, se considera muy poco probable que la linagliptina produzca interacciones con otros sustratos de la P-gp a concentraciones terapéuticas.

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vivo

Los inductores potentes de CYP3A4 o P-gp (p. ej., rifampicina) disminuyen la exposición a la linagliptina a concentraciones por debajo de las terapéuticas y probablemente inefectivas. Estudios in vivo mostraron indicios de una predisposición baja a la aparición de interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp y transportadores de cationes orgánicos (OCT).

Tabla 3 Efecto de los fármacos administrados simultáneamente sobre la exposición sistémica de la linagliptina

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis de linagliptina*	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0	
			ABC†	Cmáx
Metformina	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	1.20	1.03
Gliburida	1.75 mg#	5 mg una vez al día	1.02	1.01
Pioglitazona	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	1.13	1.07

		día		
Ritonavir	200 mg dos veces al día	5 mg#	2.01	2.96
Rifampicina**	600 mg una vez al día	5 mg una vez al día	0.60	0.56

\*Dosis múltiples (estado estacionario) a menos que se indique otra cosa

\*\*\*Para información con respecto a recomendaciones clínicas.

#Dosis única

†ABC = ABC(0 a 24 horas) para los tratamientos con dosis única y  
ABC = ABC(TAU) para los tratamientos con dosis múltiples

Tabla 4 Efecto de la linagliptina en la exposición sistémica de los fármacos administrados simultáneamente

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis de linagliptina*	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC†	Cmáx
Metformina	850 mg tres veces al día	10 mg una vez al día	metformina	1.01	0.89
Gliburida	1.75 mg#	5 mg una vez al día	gliburida	0.86	0.86
Pioglitazona	45 mg una vez al día	10 mg una vez al día	pioglitazona	0.94	0.86
			metabolito M-III	0.98	0.96
			metabolito M-IV	1.04	1.05
Digoxina	0.25 mg una vez al día	5 mg una vez al día	digoxina	1.02	0.94
Simvastatina	40 mg una vez al día	10 mg una vez al día	simvastatina	1.34	1.10
			simvastatina ácida	1.33	1.21
Warfarina	10 mg#	5 mg una vez al día	R-warfarina	0.99	1.00
			S-warfarina	1.03	1.01
			IIN	0.93**	1.04**
			TP	1.03**	1.15**
Etinilestradiol y levonorgestrel	etinilestradiol 0.03 mg y levonorgestrel 0.150 mg una vez al día	5 mg una vez al día	etinilestradiol	1.01	1.08
			levonorgestrel	1.09	1.13

\*Dosis múltiples (estado estacionario) a menos que se indique otra cosa

#Dosis única

†ABC = ABC(INF) para los tratamientos con dosis única y  
ABC = ABC(TAU) para los tratamientos con dosis múltiples

\*\*ABC=ABC(0-168) y C<sub>máx</sub>=E<sub>máx</sub> para los criterios de valoración farmacodinámicos

IIN = Índice internacional normalizado

TP = Tiempo de protrombina

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

No .Procede.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 31 de agosto de 2023.