

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TRAYENTA® (Linagliptina)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	5 mg
Presentación:	Estuche por 1 o 3 blisters de AL/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BOENRINGER INGELHEIM PROMECO S:A DE C:V, Ciudad de México, México.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	1. BOENRINGER INGELHEIM PROMECO S:A DE C:V, Ciudad de México, México. Producto terminado. 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.
Número de Registro Sanitario:	M-14-040-A10
Fecha de Inscripción:	25 de marzo de 2014
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Linagliptina	5,0 mg
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

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

Contraindicaciones:

TRAYENTA® está contraindicado en pacientes con 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 recomienda TRAYENTA® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que no sería efectivo.

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

Se ha informado pancreatitis aguda, incluida pancreatitis mortal, en pacientes tratados con TRAYENTA®. En el ensayo CARMELINA [ver Estudios clínicos (14.2)], se notificó 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 ensayo CARMELINA tuvieron pancreatitis aguda con un desenlace mortal. Ha habido informes posteriores a la comercialización de pancreatitis aguda, incluida pancreatitis mortal, en pacientes tratados con TRAYENTA®.

Se deben tener en cuenta los posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, suspender inmediatamente 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 mientras toman TRAYENTA®.

Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que los secretagogos de insulina y la insulina causan hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando TRAYENTA® se usa en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina. 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 una dosificación 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 alternativo para la diabetes mellitus.

También se han informado casos de angioedema con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la DPP-4, ya que se desconoce si estos pacientes tendrán predisposición a sufrir angioedema con TRAYENTA®.

Artralgia grave e incapacitante

Posterior a la comercialización se han informado casos de artralgia grave e incapacitante en pacientes que toman TRAYENTA®. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio del tratamiento 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. Se debe considerar al fármaco como una posible causa del dolor articular intenso y se debe interrumpir el medicamento, en caso necesario.

Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso se informó en 7 (0.2 %) pacientes tratados con TRAYENTA®, en comparación con ninguno en los pacientes tratados con placebo en el ensayo CARMELINA [ver Estudios clínicos (14.2)], y 3 de estos pacientes fueron hospitalizados debido a

penfigoide ampolloso. Luego de la comercialización, se han informado casos de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización en pacientes tratados con un inhibidor de la DPP-4. En los casos informados, los pacientes generalmente se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la suspensión del inhibidor de la DPP-4. Se debe indicar a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben TRAYENTA®. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender la administración de TRAYENTA® y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento adecuado.

Insuficiencia cardiaca

En ensayos de resultados cardiovasculares para otros dos miembros de la clase de inhibidores de la DPP-4 se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 y la insuficiencia cardiaca. Estos ensayos evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de TRAYENTA® antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca, como los que tienen antecedentes de insuficiencia cardiaca y antecedentes de insuficiencia renal, y durante el tratamiento se debe observar a estos pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardiaca y decirles que inmediatamente reporten dichos síntomas. Si se presenta insuficiencia cardiaca, evaluar y tratar de acuerdo con los estándares actuales de atención y considerar la interrupción de TRAYENTA®.

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otra parte de la información para prescribir:

Pancreatitis

Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Reacciones de hipersensibilidad

Artralgia grave e incapacitante

Penfigoide ampolloso

Insuficiencia cardiaca

Experiencia en ensayos clínicos

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

La evaluación de la seguridad de TRAYENTA® 5 mg una vez al día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se basa en 14 ensayos controlados con un placebo, 1 ensayo controlado con un fármaco activo y un ensayo en pacientes con insuficiencia renal grave. En los 14 ensayos 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 período 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 ensayos 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 = 3,625) y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo (n = 2,176), provenientes de un conjunto de datos combinados de 14 ensayos clínicos controlados con un 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

Reacciones adversas	TRAYENTA® 5 mg (%) n = 3,625	Placebo (%) n = 2,176
Nasofaringitis	7.0	6.1
Diarrea	3.3	3.0
Tos	2.1	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 notificadas en estudios clínicos con 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 ensayo 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 ensayos 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.

Otras reacciones adversas

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

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

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

En un ensayo de seguridad cardiovascular (CAROLINA) con TRAYENTA®, controlado con un activo (glimpirida), con una duración mediana de 5.9 años de tratamiento, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 0.3% en el grupo de TRAYENTA® (N = 3,014) y del 2.2 % en el grupo de glimepirida (N = 3,000).

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 ensayo, el tratamiento antidiabético de base se mantuvo estable, e incluyó insulina, sulfonilurea, glinidas y pioglitazona. Para el resto del ensayo se permitieron ajustes de la dosificación en el tratamiento antidiabético de base.

En general, la incidencia de eventos adversos, entre ellos, hipoglucemia grave, fue similar a la reportada en otros ensayos 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 período 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 de la depuración de creatinina no varió durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

Anomalías en pruebas de laboratorio en los ensayos 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 ≥ 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 ensayo 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®, en comparación con 1.7% de los pacientes del grupo del placebo, respectivamente.

Aumento de la amilasa: En un ensayo de seguridad cardiovascular que comparó TRAYENTA® contra glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observaron niveles de amilasa por encima de 3 veces el límite superior normal en el 1.0%, en comparación con el 0.5% de los pacientes en los grupos de TRAYENTA® y glimepirida respectivamente.

Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de la lipasa y la amilasa con TRAYENTA® en ausencia de posibles signos y síntomas 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.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis mortal [ver Indicaciones y uso (1)], úlceras bucales, estomatitis

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y exfoliación cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: rabdomiólisis, artralgia grave e incapacitante

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: penfigoide ampolloso, erupción cutánea

Posología y modo de administración:

La dosificación recomendada de TRAYENTA® es de 5 mg tomada de forma oral una vez al día con o sin alimentos.

Interacción con otros productos medicinales 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 [ver Farmacología clínica].

Secretagogos de insulina o insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. El riesgo de

hipoglucemia aumenta cuando la linagliptina se usa en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o insulina. La coadministración de TRAYENTA® con un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea) o con insulina puede requerir dosificaciones menores del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia [ver Advertencias y precauciones].

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 de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo asociados al fármaco. Existen riesgos para la madre y el feto asociados a la diabetes mal controlada durante el embarazo [ver Consideraciones clínicas].

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

El riesgo subyacente 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 en el 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 período de organogénesis, en dosis de hasta 240 mg/kg/día y 150 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis representan alrededor de 943 veces la dosis clínica de 5 mg en ratas y 1,943 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 con dosis 49 veces la dosis máxima recomendada para humanos, con base en la exposición.

La linagliptina atraviesa la placenta hacia el feto después de la administración oral en ratas y conejas preñadas.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información acerca de la presencia de linagliptina en la leche materna, 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.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En caso de una sobredosis con 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: A: Tracto alimentario y metabolismo, A10: Drogas usadas en diabetes, A10B: Drogas hipoglicemiantes excl. Insulinas, A10BH: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4),

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 cardíaca

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 mellitus 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 ($T_{máx}$); la media del área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática fue de 139 nmol*h/L y la concentración máxima ($C_{máx}$) 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 la tercera dosis de linagliptina 5 mg, y la $C_{máx}$ 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 proporcional 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 mellitus tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de aproximadamente 30 %. Las comidas con alto contenido de grasas redujeron la $C_{máx}$ en 15 % y aumentaron 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 1,110 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 ≥ 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 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 del 13.3 % en relación con la linagliptina.

Excreción

Después de la administración por vía oral de una dosis de [14 C]-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

Pacientes con 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]

≥ 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 mellitus 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 ($ABC_{T,ss}$ del 71 % y $C_{m\acute{a}x}$ 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 $ABC_{T,ss}$ del 42 % y en la $C_{m\acute{a}x}$ del 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la exposición en el estado estacionario ($ABC_{T,ss}$) de la linagliptina fue aproximadamente 25 % menor, y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ 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 $C_{m\acute{a}x,ss}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

Efectos de la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la raza

Con base en el análisis farmacocinético poblacional, la edad, el IMC, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la linagliptina [ver Uso en poblaciones específicas].

Estudios de interacciones medicamentosas

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

[ver Interacciones medicamentosas (7)]. 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).

En la tabla 3 se describe el efecto de los fármacos administrados simultáneamente sobre la exposición sistémica de la linagliptina.

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 [†]	C _{máx}
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
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 [ver Interacciones medicamentosas].

#Dosis única

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

En la tabla 4 se describe el efecto de la linagliptina sobre la exposición sistémica de los fármacos administrados simultáneamente.

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

Fármaco administrado simultáneamente	Dosis del fármaco administrado simultáneamente*	Dosis linagliptina* de	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin el fármaco administrado simultáneamente) Sin efecto = 1.0		
				ABC [†]	C _{máx}
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 metabolito M-III metabolito M-IV	0.94 0.98 1.04	0.86 0.96 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 simvastatina ácida	1.34 1.33	1.10 1.21
Warfarina	10 mg [#]	5 mg una vez al día	R-warfarina S-warfarina IIN TP	0.99 1.03 0.93** 1.03**	1.00 1.01 1.04** 1.15**
Etinilestradiol levonorgestrel	y etinilestradiol 0.03 mg y levonorgestrel 0.150 mg una vez al día	5 mg una vez al día	etinilestradiol levonorgestrel	1.01 1.09	1.08 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 $C_{m\acute{a}x}=E_{m\acute{a}x}$ 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 octubre de 2024.