



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-63224832-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2018-63224832-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BOHERINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA / LINAGLIPTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUCUBIERTOS / LINAGLIPTINA 5 mg; aprobada por Certificado N° 56488.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma BOHERINGER INGELHEIM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRAYENTA / LINAGLIPTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUCUBIERTOS / LINAGLIPTINA 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-100184976-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-100185230-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56488, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-63224832-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.12.06 09:24:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2019.12.06 09:24:26 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL****TRAYENTA®  
LINAGLIPTINA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

INDUSTRIA MEXICANA

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Linagliptina 5 mg

Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry® Rosado (02F34337).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipoglucemiante.

**CODIGO ATC:** A10BH05**INDICACIONES**

TRAYENTA® comprimidos se indica para mejorar el control de la glucemia en los adultos con Diabetes mellitus de Tipo 2, como complemento de la alimentación y la actividad física, como monoterapia o sumado a metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea) o metformina más sulfonilureas, o metformina más inhibidores del SGLT2.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de DPP-4.

Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasa 4), enzima que interviene en la rápida inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (Péptido similar al glucagón tipo 1 y Polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa). Ambas hormonas incretínicas intervienen en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las mismas se secretan en niveles basales bajos durante todo el día, y sus niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de comida. Las GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de insulina 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 alta afinidad a la DPP-4 de manera reversible; esto conduce a un incremento sostenido en los niveles y a una prolongación de la presencia de incretinas activas. En consecuencia TRAYENTA® aumenta la secreción de insulina glucosa/dependiente y disminuye la secreción de glucagón, produciendo una mejoría global de la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 con una selectividad >10000 veces superior comparada con la afinidad a la DPP-8 y a la DPP-9 *in vitro*.

## **Estudios clínicos**

### **Linagliptina en monoterapia**

La eficacia y seguridad de Linagliptina como monoterapia ha sido evaluada 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 disminución comparada con placebo), en pacientes con HbA1c basal de aproximadamente 8 %. Linagliptina mostró también mejoría significativa de la glucemia en ayunas (-23.3 mg/dL/-1.3 mmol/L de cambio comparado con placebo), de la glucemia posprandial (GPP) a las 2 horas y además 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 el HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) de los pacientes estudiados. El tratamiento con 5 mg diarios de Linagliptina mejoró significativamente los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluyendo el HOMA: el cociente proinsulina: insulina y las mediciones de la respuesta de las células beta a partir del test de tolerancia oral a la glucosa. La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a placebo. El peso corporal no mostró diferencias significativas entre los grupos.

### **Monoterapia con linagliptina para pacientes no aptos para recibir metformina.**

La eficacia y la seguridad de Linagliptina como monoterapia fueron evaluadas también en pacientes para quienes la metformina resultaba inadecuada, debido a intolerancia o contraindicación. Se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración, seguido por un período de extensión de seguridad de 34 semanas (en el que los pacientes que habían recibido placebo fueron tratados con glibeprida), Linagliptina mostró mejoría significativa de la HbA1c, (-0,6 % de descenso comparado con placebo), desde una HbA1c media basal de 8,09 %. El descenso medio de HbA1c desde el basal permaneció constante en el grupo tratado con Linagliptina desde la semana 18 a la semana 52. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) (-20.5 mg/dL/-1.1 mmol/L de cambio comparado con placebo), y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo. La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a la del placebo y menor que la observada con glibeprida durante el período de extensión de seguridad. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos durante el período de control con placebo de 18 semanas, y los pacientes que recibieron glibeprida aumentaron de peso durante el período de extensión de seguridad.

### **Linagliptina como monoterapia comparada con placebo durante 12 semanas, y comparada con un inhibidor de la $\alpha$ -glucosidasa (voglibosa) durante 26 semanas**

Se evaluó la eficacia y seguridad de Linagliptina como monoterapia en pacientes japoneses en un estudio doble ciego versus placebo durante 12 semanas y versus voglibosa (un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa) durante 26 semanas. Linagliptina (5 mg) proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,87 % de descenso comparado 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 descenso) después de 26 semanas, a partir de una HbA1c media basal de 8,0 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucemia en ayunas, (-19.7 mg/dL/-1.1 mmol/L de cambio comparado con placebo, y 6.9 mg/dL/-0.4 mmol/L de cambio comparado con voglibosa), y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo y con voglibosa. La incidencia 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 del peso corporal basal (-0,16 kg) después de 26 semanas, comparada con una disminución media significativa del peso corporal basal en los pacientes tratados con voglibosa (-1,04 kg).

### **Linagliptina en adición al tratamiento con metformina**

La eficacia y seguridad de la 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 (-21,1 mg/dL/-1,2 mmol/L), la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas de -67.1 mg/dL (-3.7 mmol/L) comparado con placebo, y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0%, (28,3% con linagliptina versus 11,4% 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.

La eficacia y seguridad de Linagliptina en combinación con metformina ha sido evaluada en un estudio factorial de tratamiento inicial controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina, 2,5 mg dos veces por día, en combinación con metformina (500 mg o 1000 mg dos veces por día) produjo mejoras significativas en los parámetros de la glucemia en comparación con cualquiera de las dos monoterapias (HbA1c media basal 8,65%). La diferencia media de HbA1c entre el tratamiento combinado con Linagliptina y metformina en comparación con monoterapia con metformina desde el inicio hasta la semana 24, (última observación llevada adelante) fue -0,51% (IC del 95% -0,73, -0,30;  $p < 0.0001$ ) para el tratamiento con 2,5 mg de Linagliptina + 1000 mg de metformina dos veces por día comparado con 1000 mg de metformina dos veces por día; -0,58% (IC del 95% -0,79; -0,36;  $p < 0,0001$ ) para el tratamiento con 2,5 mg de Linagliptina + 500 mg de metformina dos veces por día en comparación con 500 mg de metformina dos veces por día. La media de disminución de HbA1c corregida por placebo desde el inicio fue 1,71% para el tratamiento con 2,5 mg de Linagliptina + 1000 mg de metformina dos veces por día, lo que permitió el control de HbA1c (<7%) en 53,6% de los pacientes (en comparación con 30,7% de los pacientes con monoterapia de 1000 mg de metformina dos veces por día). La disminución media de HbA1c desde el inicio fue generalmente mayor en los pacientes con valores basales más elevados de HbA1c. El efecto sobre los lípidos plasmáticos generalmente fue neutro. La disminución de peso con la combinación de Linagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina como monoterapia o con placebo; no hubo cambios desde el inicio para los pacientes que recibieron Linagliptina como monoterapia. La incidencia de la hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (placebo 1,4%; Linagliptina 5 mg 0%; metformina 2,1%, y Linagliptina 2,5 mg en combinación con metformina dos veces por día 1,4%).

Asimismo, este estudio incluyó pacientes ( $n=66$ ) con hiperglucemia más grave (HbA1c basal  $\geq 11\%$ ) tratados con Linagliptina 2,5mg y metformina 1000 mg dos veces por día, en un estudio abierto. En este grupo de pacientes, la HbA1c basal media fue 11,8% y la GPA (Glucemia plasmática en ayunas) media fue 261,8mg/dL /14,5 mmol/L. Se observó una disminución media desde los valores basales de -3,74% en la HbA1c ( $n=48$ ) y de -81,2mg/dL /-4,5 mmol/L, en la GPA ( $n=41$ ) en los pacientes que completaron el período de estudio de 24 semanas sin terapia de rescate. En el análisis de la última

observación llevada adelante sin terapia de rescate, que incluyó a todos los pacientes que cumplieron con el endpoint primario (n=65), los cambios desde los valores basales fueron -3,19% para la HbA1c y de -73,6 mg/dL /-4,1 mmol/L para la GPA.

En un estudio doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración se evaluó la eficacia y seguridad de Linagliptina 2,5-mg dos veces por día, en comparación con Linagliptina 5-mg una vez por día en combinación con metformina, en pacientes con control glucémico insuficiente con monoterapia con metformina. Linagliptina (2,5 mg dos veces por día y 5 mg una vez por día) combinada con metformina produjo mejoras significativas en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. Linagliptina 5mg una vez por día y 2,5mg dos veces por día produjo disminuciones significativas de la HbA1c (IC: -0,07; 0,19) de -0,80% (a partir del valor basal de 7,98%), y de -0,74 (a partir del valor basal de 7,96%) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con Linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

### **Linagliptina en adición al tratamiento con sulfonilurea**

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con una sulfonilurea ha sido evaluada en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,47% de disminución 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 en adición al tratamiento con insulina**

La eficacia y la seguridad de la administración concomitante de linagliptina 5 mg con insulina sola o en combinación con metformina o pioglitazona se ha evaluado en un estudio a doble ciego en comparación con placebo de 24 semanas de duración. La diferencia media entre los valores basales y los de la semana 24 de HbA1c para el tratamiento con linagliptina en comparación con placebo fue -0,65% (IC de 95% -0,74; -0,55; p < 0,0001) a partir de un valor basal de HbA1c de 8,3% (Análisis de Grupo Completo AGC). Las reducciones promedio a partir de los valores basales de HbA1c en general fueron mayores en los pacientes con valores basales de HbA1c más elevados. Para la linagliptina, el cambio promedio de HbA1c a partir de los valores basales se mantuvo desde la semana 12 hasta la semana 24. La linagliptina también produjo mejoras significativas en los valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -11,25 mg/dL / -0,62 mmol/L (95% CI -16,14, -6,36; p<0.0001) comparado con placebo, y un porcentaje más elevado de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c de < 7,0% en comparación con placebo, lo que se logró con una dosis estable de insulina. Luego de 24 semanas de tratamiento, la dosis diaria promedio de insulina al inicio fue 42 unidades en los pacientes tratados con Linagliptina y 40 unidades en los pacientes que recibieron placebo. El cambio promedio en la dosis diaria de insulina desde el inicio hasta la semana 24 fue 1,3 UI en el grupo placebo y 0,6 UI en el grupo linagliptina. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el peso corporal. El efecto sobre los lípidos plasmáticos fue neutral. La incidencia de hipoglucemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (22,2% para linagliptina y 21,2% para placebo).

### **Linagliptina en adición 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 controlados con



una combinación de metformina y una sulfonilurea. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,62% de disminución 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 así como de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-12,7 mg/dL/-0,7 mmol/L), 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, se demostró una mejoría significativa 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 plasmática en ayunas (-14,2 mg/dL/-0,8 mmol/L de cambio comparado con placebo), 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, comparado con pioglitazona y placebo (1,1 kg).

#### **Linagliptina en adición a una combinación de metformina y empagliflozina**

En pacientes que no estaban bien controlados con metformina y empagliflozina [10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)], el tratamiento de adición de 5 mg de linagliptina durante 24 semanas se redujo la HbA1c media ajustada con respecto a los valores de referencia, respectivamente, en -0,53% (diferencia significativa con respecto a la adición de placebo: -0,32%; IC del 95%: -0,25; -0,13) y -0,58 (diferencia significativa con la adición de placebo: -0,47%; IC del 95%: -0,66; -0,28). Una proporción mayor de pacientes con una HbA1c inicial  $\geq 7,0\%$ , tratados con linagliptina 5mg, alcanzó la meta de ese parámetro (< 7%) en comparación con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo.

En subgrupos prespecificados de pacientes con HbA1c inicial de 8,5% o más (metformina más empagliflozina; 10 mg: n=66; 25 mg: n=42), la reducción media ajustada de ese valor desde el inicio hasta la semana 24, con la adición de linagliptina 5 mg fue, para ambas dosis de -0,97% (p de la diferencia con la adición de placebo =0,0875) y -1,16% (p de la diferencia con la adición de placebo = 0,0046), respectivamente.

#### **Linagliptina como tratamiento adicional de una combinación de metformina y pioglitazona**

Se realizó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg de linagliptina en comparación con placebo en pacientes insuficientemente tratados con una combinación de metformina y pioglitazona. La linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,57% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c basal media de 8,42%.

La linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0% y también de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-10,4 mg/dl/-0,6 mmol/L), comparada con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos.

#### **Datos de 24 meses con linagliptina en adición 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 104 semanas de +0,20% para Linagliptina comparada con glibeprida. 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 glibeprida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo tratado con Linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que en el grupo tratado con glibeprida (36,1 %). 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 glibeprida (-1,39 vs. +1,29 kg).

**Linagliptina como tratamiento adicional en pacientes con insuficiencia renal severa; datos controlados con placebo de 12-semanas (tratamiento de base sin modificaciones) y período de extensión controlado con placebo de 40-semanas (tratamiento de base con ajuste de la dosis)**

También se evaluó la eficacia y seguridad de Linagliptina en DM2 en pacientes con insuficiencia renal severa a través de un estudio doble ciego comparado con placebo de 12 semanas de duración, durante el cual los tratamientos de base de control glucémico se mantuvieron sin modificaciones. Los pacientes recibían una variedad de tratamientos de base que incluían insulina, sulfonilurea, glinidas y pioglitazona. El estudio incluyó un período de seguimiento de 40 semanas durante el cual se permitió el ajuste de las dosis de la terapia antidiabética de base.

Linagliptina produjo mejoras significativas de la HbA1c (-0,59% de disminución comparado con placebo) a partir de la HbA1c basal media de 8,2%. Una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <-7,0%, comparado con placebo. La diferencia de HbA1c observada en comparación con placebo fue de -0,72% después de 52 semanas.

El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. La incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con Linagliptina fue mayor que la observada con placebo debido a un aumento en los episodios hipoglucémicos asintomáticos, esto puede atribuirse a las terapias antidiabéticas de base (insulina y sulfonilurea o glinidas). No se observaron diferencias entre los grupos en los episodios hipoglucémicos graves.

**Linagliptina como tratamiento adicional en pacientes ancianos ( $\geq 70$  años) con diabetes tipo 2.**

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de linagliptina en pacientes ancianos ( $\geq 70$  años) con diabetes tipo 2, en un estudio doble ciego comparado con placebo de 24 semanas de duración. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de medicación antidiabética de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, luego de las cuales se permitieron ajustes. Linagliptina produjo mejoras significativas en la HbA1c de -0.64 % (95% IC -0.81, -0.48;  $p < 0.0001$ ) comparado con placebo luego de 24 semanas, partiendo de un promedio basal de HbA1c de 7.8%. Linagliptina también mostró una mejoría significativa en el nivel de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -20.7mg/dL (95% CI -30.2, -11.2;  $p < 0.0001$ ) comparado con placebo (-1.1 mmol/L). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos. Las tasas de hipoglucemia también fueron comparables en una base de insulina con o sin metformina (13 de 35 pacientes, 37.1% tratados con linagliptina y 6 de 15 pacientes, 40% tratados con placebo). Sin embargo, con una base de sulfonilurea con o sin metformina, se reportó hipoglucemia en proporciones más altas de pacientes tratados con linagliptina (24 de 82 pacientes, 29.3%) comparado con placebo (7 de 42 pacientes, 16.7%). No hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a eventos hipoglucémicos severos.



### **Linagliptina como tratamiento suplementario de un tratamiento antidiabético oral preexistente, a lo largo de 52 semanas, en pacientes japoneses con diabetes tipo 2**

La seguridad y la eficacia de la linagliptina fueron evaluadas en un estudio de diseño abierto, de grupos paralelos, en sujetos japoneses con DM2 insuficientemente tratados con un antidiabético oral (biguanida, glinida, glitazona, sulfonilurea [SU] o un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa [A-GI]).

La linagliptina brindó mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y la GPA respecto del nivel basal en la semana 52 (para todos los grupos de tratamiento de base), de un valor medio basal previo de HbA1c de 7,98 %. Las reducciones se ubicaron en el rango de -0,91% a -0,70%. La mejoría observada fue del -0,88% en el grupo de biguanida y linagliptina; -0,73% en el grupo de glinida y linagliptina, -0,79% en el grupo de glitazona y linagliptina; -0,70% en el grupo de sulfonilurea y linagliptina; y -0,91% en el grupo de inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa y linagliptina. Para la GPA, las reducciones se ubicaron en el rango de entre -12,6 mg/dL/-0,7 mmol/L y -6,0 mg/dL/-0,3 mmol/L. La reducción observada fue -12,6 mg/dL/-0,7 mmol/L en el grupo de biguanida y linagliptina; -9,1 mg/dL/-0,5 mmol/L en el grupo de glinida y linagliptina, -9,8 mg/dL/-0,5 mmol/L en el grupo de glitazona y linagliptina; -6,7 mg/dL/-0,4 mmol/L en el grupo de sulfonilurea y linagliptina; y -6,0 mg/dL/-0,3 mmol/L en el grupo de inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa y linagliptina. En lo que respecta al peso corporal, los cambios entre el nivel basal y la semana 52 no difirieron significativamente para ninguno de los grupos de tratamiento de base.

La linagliptina fue similar a la metformina, sumada a un tratamiento de base con una sulfonilurea, en lo que respecta a la reducción de la HbA1c, con un valor medio de diferencia entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y las 52 semanas para la linagliptina en comparación con la metformina de + 0,18%.

La linagliptina fue similar a la metformina, sumada a un tratamiento de base con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, en lo que respecta a la reducción de la HbA1c, con un valor medio de diferencia entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y las 52 semanas para la linagliptina en comparación con la metformina de + 0,09%.

Los eventos de hipoglucemia fueron informados infrecuentemente en todos los grupos (5,8%) excepto en el caso de los pacientes que recibían tratamiento de base con una sulfonilurea, y en todos los casos fueron de intensidad leve. La incidencia observada de hipoglucemia se observó principalmente cuando la linagliptina se usó con una sulfonilurea (81%); sin embargo, la frecuencia fue comparable a la observada para la metformina sumada a un régimen de base de una sulfonilurea.

### **Linagliptina y combinación inicial de linagliptina y metformina en pacientes con diagnóstico reciente, sin tratamiento previo, con hiperglucemia marcada:**

La eficacia y la seguridad de la combinación inicial de linagliptina 5 mg una vez al día y metformina dos veces al día (con ajuste ascendente de dosis durante las primeras 6 semanas a 1500 mg o 2000 mg/d) en comparación con linagliptina 5 mg una vez al día fue evaluada en un estudio de 24 semanas de duración en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 y sin tratamiento previo que presentaban hiperglicemia marcada (valor basal de HbA1c de 8,5–12,0%). Luego de 24 semanas, tanto la monoterapia con linagliptina como la combinación inicial de linagliptina y metformina redujeron significativamente los niveles de HbA1c a razón de -2,0% y -2,8% respectivamente, respecto de un valor inicial de HbA1c de 9,9% y 9,8% respectivamente. La diferencia entre los tratamientos observada, de -0,8% (IC 95%: -1,1 a -0,5), indicó la superioridad de la combinación inicial frente a la monoterapia ( $p < 0,0001$ ). Es de destacar que el 40% y el 61% de los pacientes de las ramas de monoterapia y de la combinación, alcanzaron niveles de HbA1c  $< 7,0\%$ .

**Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA)**

CARMELINA fue un estudio aleatorizado realizado sobre 6979 pacientes con diabetes tipo 2, con riesgo cardiovascular elevado, evidenciado por la presencia de antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida, que habían recibido 5 mg de linagliptina (3494) o placebo (3485) agregados al tratamiento protocolar establecido para lograr los objetivos de HbA<sub>1c</sub>, para controlar los factores de riesgo cardiovascular y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó 1211 (17,4%) pacientes  $\geq 75$  años de edad y 4348 (62,3%) pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19% de la población tenía una TFGe  $\geq 45$  y  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% de la población tenía una TFGe  $\geq 30$  y  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 15% tenía una TFGe  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La HbA<sub>1c</sub> media al inicio del estudio fue del 8,0%.

El estudio estuvo diseñado para demostrar la no inferioridad en función del criterio de valoración cardiovascular primario, que era un compuesto de la primera aparición de: o bien muerte cardiovascular, o un infarto de miocardio no mortal (IM), o un accidente cerebrovascular no fatal (3P-MACE). El criterio de valoración de compuesto renal se definió como muerte renal o enfermedad renal en etapa terminal sostenida, o disminución sostenida del 40% en la TFGe.

Después de un seguimiento de 2,2 años (mediana), la linagliptina, agregada al tratamiento estándar, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares graves o eventos de desenlace renal (Tabla 1 y Figura 1). No hubo un aumento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que fue un criterio de valoración adjudicado adicional observado, en comparación con el tratamiento estándar sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

Tabla 1 Eventos adversos graves cardiovasculares (MACE) y eventos de desenlace renal estratificados por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

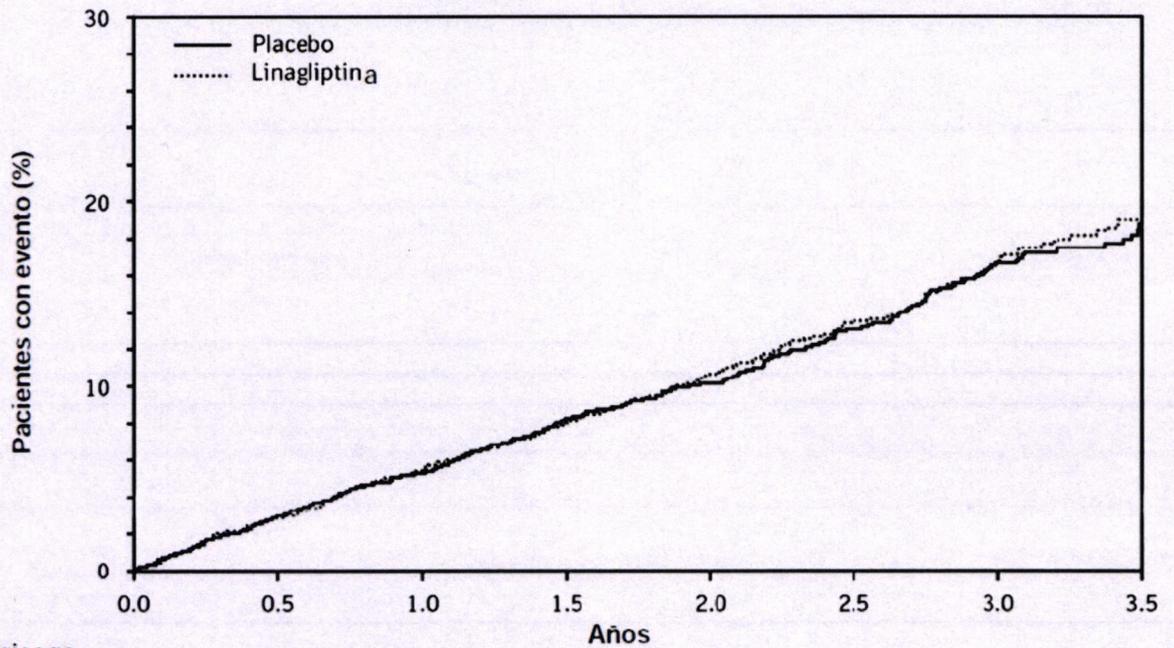
	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)
	Cantidad de sujetos	Tasa de incidencia por cada 1000 años-paciente*	Cantidad de sujetos (%)	Tasa de incidencia por cada 1000 años-paciente*	
	3494		3485		
Compuesto cardiovascular primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
Compuesto renal secundario (muerte renal, enfermedad renal terminal, disminución sostenida del 40% de la TFGe)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)

\* PY = años paciente

\*\* Prueba de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95% para la razón de riesgos instantáneos es menor a 1,3



**Figura 1** Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un componente el 3P-MACE en el estudio CARMELINA



**Pacientes en riesgo**

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

**Tabla 2** Hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad estratificados por grupo de tratamiento, en el estudio CARMELINA

	<u>Linagliptina 5 mg</u>		<u>Placebo</u>		<u>Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)</u>
	<u>Cantidad de sujetos (%)</u>	<u>Tasa de incidencia por cada 1000 años-paciente*</u>	<u>Cantidad de sujetos (%)</u>	<u>Tasa de incidencia por cada 1000 años-paciente*</u>	
Cantidad de pacientes	3494		3485		
Mortalidad por todas las causas	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
Muerte cardiovascular	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

\* PY = años-paciente

*Marcelo Carlos Ostrower*  
 Boehringer Ingelheim  
 Farmacéutico M.N N° 14.224  
 C.P. 14.224



En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio de normoalbuminuria a micro o macroalbuminuria, o de microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgos instantáneos estimada para la linagliptina, en comparación con placebo, fue 0,86 (IC del 95%: 0,78 a 0,95). El criterio de valoración microvascular se definió como el compuesto de muerte renal, enfermedad renal crónica sostenida, reducción sostenida  $\geq 50\%$  de la TFGe, progresión de la albuminuria, tratamiento de la retinopatía diabética con fotocoagulación retineana o inyecciones intravítreas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, hemorragia vítrea o ceguera provocada por la diabetes. La razón de riesgos instantáneos estimada para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración microvascular compuesto fue 0,86 (IC del 95%: 0,78; 0,95) para la linagliptina, comparada con el placebo, y se debió principalmente a la progresión de la albuminuria.

### **Estudio de seguridad cardiovascular con linagliptina (CAROLINA)**

CAROLINA fue un estudio aleatorizado realizado con 6033 pacientes con diabetes tipo 2 de poco tiempo de evolución y con riesgo cardiovascular elevado o complicaciones establecidas, que habían recibido 5 mg de linagliptina (3023) o glimepirida 1 – 4 mg (3010) agregados al tratamiento estándar (que incluyó un tratamiento de base con metformina en el 83 % de los pacientes) para lograr los objetivos de HbA1c y controlar los factores de riesgo CV. La edad media de la población del estudio era 64 años e incluyó 2030 (34 %) pacientes  $\geq 70$  años de edad. La población del estudio incluyó 2089 (35 %) pacientes con enfermedad cardiovascular y 1130 (19 %) pacientes con insuficiencia renal con una TFGe basal  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La HbA1c media basal fue del 7,15 %.

El estudio estuvo diseñado para demostrar la no inferioridad en función del criterio de valoración cardiovascular primario, que era un compuesto de la primera aparición de muerte por evento cardiovascular, un infarto de miocardio no mortal (IM), o un accidente cerebrovascular no fatal (3P-MACE).

Después de un seguimiento de 6,25 años (mediana), la linagliptina no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares graves (Tabla 3) comparada con la glimepirida. Los resultados fueron consistentes para los pacientes tratados con o sin metformina.

Tabla 3 Eventos adversos cardiovasculares primarios (MACE) y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1 – 4 mg)		HR (IC del 95%)
	Cantidad de sujetos (%)	Tasa de incidencia por cada 1000 PY*	Cantidad de sujetos (%)	Tasa de incidencia por cada 1000 PY*	
Cantidad de pacientes	3023		3010		
Compuesto CV primario (muerte por evento cardiovascular, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84 – 1,14)**

\* PY = años-paciente

\*\* Prueba de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95 % para la razón de riesgos instantáneos es menor a 1,3

El compuesto de viabilidad del tratamiento, un criterio de valoración secundario, se definió como la proporción de pacientes sometidos al tratamiento del estudio luego del período de ajuste inicial (16 semanas) que mantienen el control glucémico ( $HbA1c \leq 7,0$  %) en la visita final sin necesidad de tratamiento adicional con fármacos antidiabéticos (medicación de rescate), sin ningún episodio de hipoglucemia moderado (sintomático con un valor de glucosa  $\leq 70$  mg/dl) o grave (que requiere asistencia) y sin un incremento de peso de  $> 2$  %. Una cantidad más elevada de pacientes en tratamiento con linagliptina (481; 16 %) alcanzó este criterio de valoración secundario en comparación con glimepirida (305; 10,2 %).

Para todo el período de tratamiento (mediana de tiempo en tratamiento de 5,9 años), la tasa de pacientes con hipoglucemia moderada o grave fue de 6,5 % con linagliptina frente a 30,9 % con glimepirida, el 0,3 % de los pacientes experimentó hipoglucemia grave con linagliptina versus el 2,2 % con glimepirida.

## FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Linagliptina ha sido extensamente estudiada en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. La concentración máxima después de una dosis única se obtiene a las 1.5 horas, la vida media después de una dosis única es muy extensa (supera las 100 horas) pero la vida media efectiva después de varias dosis orales de 5 mg es de aproximadamente 12 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan con la tercera dosis. El AUC plasmática de linagliptina aumentó aproximadamente 33% después de administrar dosis de 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%. Linagliptina puede ser administrada sin que se afecte por la presencia de alimentos en el intestino, ya que la coadministración de una comida con alto contenido graso concomitante con Linagliptina no tuvo efecto clínico relevante en su farmacocinética.

Estudios *in vitro* indican que la linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del CYP3A4. El 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 CYP3A dio lugar a una disminución aproximada del 40% del AUC de linagliptina en estado de equilibrio, presumiblemente por aumento/disminución de la biodisponibilidad de la linagliptina por inhibición/inducción de la glucoproteína P.

#### *Distribución*

La media del volumen de distribución aparente de Linagliptina en estado de equilibrio después de una dosis única de Linagliptina 5 mg endovenosa, es de aproximadamente 1.110 litros, lo cual indica que Linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de Linagliptina con proteínas plasmáticas depende de su concentración, disminuyendo desde aproximadamente 99% a 1 nmol/L hasta 75 a 89% a  $\geq 30$  nmol/L, reflejando la saturación de su unión a la DPP-4 con aumentos en la concentración de Linagliptina. A mayores concentraciones, donde la DPP-4 está totalmente saturada, 70 a 80% de Linagliptina se encontró unida a otras proteínas plasmáticas diferentes a la DPP-4, con un 20-30% libre en el plasma.

#### *Biotransformación*

Tras la administración de una dosis oral de 10 mg de Linagliptina [ $^{14}\text{C}$ ], aproximadamente el 5% de la radiactividad fue excretada en la orina. El metabolismo juega un papel accesorio en la eliminación de Linagliptina. Con una exposición relativa del 13.3% de Linagliptina en estado estable se detectó un metabolito principal que resultó farmacológicamente inactivo por lo cual no contribuye a la actividad inhibitoria de Linagliptina sobre la DPP-4.

#### *Excreción*

Después de la administración de una dosis oral aproximadamente el 85% de la dosis 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 condujo un estudio abierto de dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de Linagliptina (dosis de 5 mg) en sujetos con grados variables de insuficiencia renal crónica en comparación con controles sanos. 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 severa ( $< 30$  ml/min), así como pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Adicionalmente se evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal severa ( $< 30$  ml/min) comparados con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. Bajo condiciones estables, la exposición a Linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable con la de sujetos sanos. En enfermedad renal moderada, fue observado un incremento moderado en la exposición de aproximadamente 1.7 veces comparado con el grupo control. La exposición en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal severa se incrementó aproximadamente en razón de 1.4 veces comparado con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 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:  $\text{CrCl} = [140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \times 0,85$  para pacientes mujeres) /  $[72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}]$

Las predicciones en el estado estable para el área bajo la curva (AUC) de Linagliptina en pacientes con insuficiencia renal crónica indican exposición comparable a la de pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Adicionalmente, no se espera la eliminación significativa de Linagliptina a través de hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por estos motivos la modificación de la dosis de Linagliptina no es necesaria en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Además, la insuficiencia renal leve no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la Linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 como lo indican los análisis farmacocinéticos en la población.

#### *Insuficiencia hepática*

En paciente con enfermedad hepática leve, moderada y severa (de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh), la media del AUC y la Cmax de Linagliptina fueron similares a controles sanos apareados tras la administración de múltiples dosis de 5 mg de Linagliptina. No es necesario ajustar la dosis de Linagliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.

#### *Índice de masa corporal (IMC)*

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al índice de masa corporal (IMC). El IMC no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de Linagliptina basado en análisis poblacionales de farmacocinética a partir de estudios de fase I y II.

#### *Género*

No se requiere ajustar la dosis con base en el género. El género no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de Linagliptina basado en análisis poblacionales de farmacocinética a partir de estudios de fase I y II.

#### *Geriatría*

No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad, 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 raza no tuvo efectos evidentes en las concentraciones plasmáticas de Linagliptina basado en análisis compuestos de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispanico, afro-americano y asiático. Además se observó que las características farmacocinéticas de la Linagliptina fueron similares en estudios especiales de Fase I realizados en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos y en pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2.

## **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 y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su 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.

**Pancreatitis**

Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes que estaban tomando linagliptina. **Ante la sospecha de pancreatitis debe suspenderse la administración de TRAYENTA®.**

**Hipoglucemia**

Linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los estudios clínicos con Linagliptina como parte de un tratamiento combinado con otros fármacos conocidos por no causar hipoglucemia (metformina, tiazolidindionas) las tasas de hipoglucemia reportadas con Linagliptina fueron similares a las observadas 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. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

**Penfigoide ampolloso**

Se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. **Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con TRAYENTA® debe interrumpirse.**

**Interacciones**

Evaluación *in vitro* de las interacciones farmacológicas:

Linagliptina es un inhibidor competitivo débil y un inhibidor débil a moderado en el mecanismo de inhibición de la CYP, isoenzima CYP3A4, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. Tampoco 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 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 (TCO).

**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 de manera significativa la farmacocinética de Linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos. Por lo tanto, Linagliptina no inhibe el transporte mediado por los TCO.

**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 la 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 glimepirida) 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 la Linagliptina no inhibe el metabolismo mediado por CYP2C8 *in vivo* y respalda la conclusión de que la inhibición *in vivo* del CYP3A4 por la 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 la Linagliptina. La coadministración de una dosis oral única 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 la 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 la 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 la rifampicina, un inductor 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 la Linagliptina en estado de equilibrio y una disminución de alrededor del 30% de la inhibición de la DPP-4, en los niveles en el valle. Así, se prevé que la Linagliptina en combinación con inductores potentes de la P-gp será clínicamente eficaz, si bien podría no alcanzar la máxima eficacia.

*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, la Linagliptina no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P *in vivo*.

*Warfarina:* múltiples dosis diarias de 5 mg de Linagliptina no alteraron la farmacocinética de la S(-) o R(+) warfarina, un sustrato del CYP2C9, lo cual muestra que la 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 la simvastatina, sustrato sensible del 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 la simvastatina aumentó el 34%, y la  $C_{max}$ , el 10%. Por lo tanto, se considera a la Linagliptina como un inhibidor débil del metabolismo mediado por el CYP3A4, y se considera que no requiere ajuste en 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**

No se ha estudiado el uso de Linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos de toxicidad reproductiva.

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

El médico deberá evaluar el riesgo/beneficio de indicar el tratamiento con Trayenta durante el embarazo.

### **Lactancia**

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales mostraron excreción de Linagliptina/sus metabolitos en la leche. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

El médico deberá decidir si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con linagliptina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### **Fertilidad**

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA<sup>®</sup> 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.

## **REACCIONES ADVERSAS**

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

La seguridad de TRAYENTA<sup>®</sup> se evaluó en pacientes con DM2, los cuales en la mayoría de los casos recibieron una dosis de 5 mg.

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de reacciones adversas (Ras) en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con 5 mg de Linagliptina (63,4% vs. 59,1%).

La interrupción del tratamiento debida a RAs fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de Linagliptina (4,3% vs. 3,4%).

Debido al impacto del tratamiento concomitante sobre las reacciones adversas (por ejemplo sobre la hipoglucemia), se analizaron las reacciones adversas en relación a los respectivos esquemas de tratamiento (como monoterapia, adicional a metformina, adicional a tiazolidindiona, un fármaco agonista de los PPAR $\gamma$ , adicional a sulfonilurea, adicional a metformina más una sulfonilurea, adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores del SGLT2).

Los estudios controlados con placebo incluyen 28 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
- adicional de insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea)
- adicional a metformina y empagliflozina

El efecto adverso informado con mayor frecuencia fue la hipoglucemia observada con la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea, 22,9 % vs. 14,8 % con placebo.

En los estudios comparativos con placebo (10,9 %; N = 471), las hipoglucemias fueron de intensidad leve (80 %; N = 384), moderada (16,6 %; N = 78) o grave (1,9 %; N = 9).

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferidos por la Clasificación de los Sistemas Orgánicos (CSO) y MedDRA, reportados en pacientes que recibieron 5 mg de TRAYENTA<sup>®</sup> en los estudios doble ciego como monoterapia, como tratamiento inicial combinado

o como tratamiento adicional en los estudios clínicos y las reacciones adversas identificadas de la experiencia post-comercialización que se presentan en la tabla que sigue (véase Tabla 3).

Tabla 3

Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA<sup>®</sup>, como monoterapia o como tratamiento adicional en estudios clínicos y reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización.

<i>Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina</i>
Infecciones e infestaciones	<b>Nasofaringitis</b>
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Hipersensibilidad</b>
	<b>Angioedema<sup>1</sup></b>
	<b>Urticaria<sup>1</sup></b>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<b>Hipoglucemia</b> (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)
	<b>Hipertrigliceridemia</b> (cuando se usa en combinación con sulfonilurea)
	<b>Hiperlipidemia</b> (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<b>Tos</b>
Trastornos gastrointestinales	<b>Pancreatitis</b>
	<b>Estreñimiento</b> (cuando se usa en combinación con insulina)
	<b>Úlceras bucales<sup>1</sup></b>
Enfermedades de piel y tejido subcutáneo	<b>Exantema<sup>1</sup></b>
	<b>Penfigoide ampolloso<sup>1, 4</sup></b>
Otras exploraciones	<b>Aumento de peso</b> (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
	<b>Aumento de la lipasa<sup>2</sup></b>
	<b>Aumento de la amilasa<sup>3</sup></b>

<sup>1</sup> RAM identificada a partir de la experiencia post-comercialización

<sup>2</sup> Basado en los aumentos de lipasa > 3 veces el ULN observado en estudios clínicos

<sup>3</sup> En el estudio CAROLINA que comparó la linagliptina con el fármaco comparador del activo glimepirida (ver la sección Estudios Clínicos), el análisis de laboratorio de amilasa presentó aumentos de hasta > 3 veces el ULN en el 0,99 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,54 % de los pacientes tratados con glimepirida

<sup>4</sup> Ver también el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA) más adelante.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) En el estudio CARMELINA, se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina comparada con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular evidenciado por la presencia de antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida (ver la sección Ensayos clínicos). Se incluyeron en el estudio 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se agregaron al tratamiento estándar empleado para alcanzar la meta de HbA1c, según los criterios regionales, y controlar los factores de riesgo cardiovascular. Al inicio del estudio, 57% de los pacientes recibían insulina, 54% metformina y 32%, una sulfonilurea. La incidencia global de eventos adversos y eventos adversos graves en pacientes que recibieron linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio estaban en línea con el perfil de seguridad conocido anterior de linagliptina. En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglucemia grave fue 2,0% con linagliptina y 1,7% con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo insulina al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglucemia grave fue 4,4% con linagliptina y 4,9% con placebo.

En el período de observación total del estudio, se notificaron eventos adjudicados como pancreatitis aguda en 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y en 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

En el estudio CARMELINA, se informó penfigoide ampuloso en 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.

#### *Pruebas de laboratorio*

Las variaciones en los resultados clínicos fueron similares en los pacientes tratados con TRAYENTA® 5 mg y en los tratados con placebo. La variación más frecuente en los valores de laboratorio del grupo TRAYENTA® ( $\geq 1\%$  más que en el grupo placebo) fue el aumento del ácido úrico (1,3% en el grupo placebo y 2,7% en el grupo TRAYENTA®).

No se observaron variaciones clínicamente significativas en los signos vitales en los pacientes tratados con TRAYENTA®.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### 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 implementar medidas clínicas según necesidad.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en:

BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO MEXICO.

Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan, Delegación Xochimilco 16090 México, D.F.

Presentación

Envases con: 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A..

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.488.

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico.

**Fecha de última revisión:**

v.11

**Este medicamento es libre de gluten**

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-63224832 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.07 16:20:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.07 16:21:00 -03:00

**INFORMACIÓN AL PACIENTE****TRAYENTA®  
LINAGLIPTINA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

INDUSTRIA MEXICANA

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Linagliptina 5 mg

Excipientes: manitol, almidón gelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio, Opadry® Rosado (02F34337)

**¿Para qué se utiliza TRAYENTA®?**

Se utiliza para mejorar el control de la diabetes en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), junto con la dieta y el ejercicio, ya sea como monoterapia o sumado a otros fármacos tales como metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas e insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea), metformina más sulfonilureas o metformina más inhibidores de SGLT2.

**¿Cuándo no usar TRAYENTA®?**

En caso de alergia (hipersensibilidad) al principio activo o a cualquier otro componente del producto.

**Advertencias y precauciones especiales**Generales

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

Hipoglucemia

Se recomienda precaución cuando se usa Linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

**Tratamientos medicamentosos simultáneos**

Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos y especialmente si se encuentra utilizando:

- fármacos para tratar la diabetes



- rifampicina

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si TRAYENTA® es perjudicial para el feto. Por lo tanto, es preferible evitar usar Trayenta si está embarazada. Se desconoce si TRAYENTA® pasa a la leche materna. Su médico debe decidir si interrumpe la lactancia o si interrumpe/ se abstiene de indicarle el tratamiento con TRAYENTA®.

#### Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA® sobre la fertilidad humana.

### **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 casos de mareos. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

### **¿Cómo usar TRAYENTA®?**

#### **Adultos**

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

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales, ni alteraciones hepáticas, ni de edad avanzada.

#### **Niños y adolescentes**

TRAYENTA® no se recomienda para niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su 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.

#### **Posibles reacciones adversas**

Al igual que todos los medicamentos, TRAYENTA® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

<i>Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina</i>
Infecciones e infestaciones	<b>Nasofaringitis</b>
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Hipersensibilidad</b>
	<b>Angioedema<sup>1</sup></b>
	<b>Urticaria<sup>1</sup></b>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<b>Hipoglucemia</b> (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)
	<b>Hipertrigliceridemia</b> (cuando se usa en combinación con sulfonilurea)
	<b>Hiperlipidemia</b> (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<b>Tos</b>
Trastornos gastrointestinales	<b>Pancreatitis</b>
	<b>Estreñimiento</b> (cuando se usa en combinación con insulina)
	<b>Úlceras bucales<sup>1</sup></b>
Enfermedades de piel y tejido subcutáneo	<b>Exantema<sup>1</sup></b>
	<b>Penfigoide ampolloso<sup>1, 4</sup></b>
Otras exploraciones	<b>Aumento de peso</b> (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
	<b>Aumento de la lipasa<sup>2</sup></b>
	<b>Aumento de la amilasa<sup>3</sup></b>

<sup>1</sup> RAM identificada a partir de la experiencia post-comercialización

<sup>2</sup> Basado en los aumentos de lipasa > 3 veces el ULN observado en estudios clínicos

<sup>3</sup> En el estudio CAROLINA que comparó la linagliptina con el fármaco comparador del activo glimepirida (ver la sección Estudios Clínicos), el análisis de laboratorio de amilasa presentó aumentos de hasta > 3 veces el ULN en el 0,99 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,54 % de los pacientes tratados con glimepirida

<sup>4</sup> Ver también el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA) más adelante.

## Sobredosis

### Síntomas

Durante los estudios clínicos 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 implementación de medidas clínicas según necesidad.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

**"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"**

### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en:

BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO MEXICO.

Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan, Delegación Xochimilco 16090 México, D.F.

Presentación

Envases con: 10, 14, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 y 120 (uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A..

Tel.: (011) 4704-8333

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.488.

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico.

### Fecha de última revisión:

v.11

**Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.**

**Este medicamento es libre de gluten**

### CONSULTE A SU MEDICO

### MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-63224832 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.07 16:21:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.07 16:21:26 -03:00