

**GLIMAREL®****LINAGLIPTINA 5,000 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene: Linagliptina 5,000 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado 48,400 mg, copovidona 17,600 mg, fosfato tricalcico 70,400 mg, manitol 48,900 mg, crospovidona 98,400 mg, óxido de silicio coloidal 1,010 mg, estearato de magnesio 2,200 mg, opadry II blanco 4,890 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 1,9560 mg, dióxido de litio 1,2225 mg, polietilenglicol 3000 0,9878 mg, talco 0,7237 mg), óxido de hierro amarillo 0,030 mg, óxido de hierro rojo 0,080 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipoglucemiante  
CÓDIGO ATC: A10BH05

**INDICACIONES**

GLIMAREL está indicado en adultos con diabetes Mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico como:

- monoterapia
- terapia combinada

Cuando la metformina es inapropiada debido a intolerancia, o contraindicada debido a insuficiencia renal.

En combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la diabetes, incluyendo insulina, cuando estas no proveen adecuado control glucémico.

**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 insulínotropo 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 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, linagliptina 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 > 1000 veces superior comparada con la afinidad a la DPP-3 y a la DPP-9 *in vitro*.

**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 interindividuales para el AUC de linagliptina fueron pequeños (12.6% y 23.5%, 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 CYP3A4 dio lugar a una disminución aproximada del 40% del AUC de linagliptina en estado de equilibrio, presumiblemente por aumento/disminución de la biodisponibilidad de 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 encuentra 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 [14C], 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. Se determinó el grado de depuración de creatinina en orina de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina sérica sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault:  $CrCl = [140 - edad (años)] \times peso (kg) / [72 \times creatinina sérica (mg/dl)]$ .

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. 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.

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

**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  $C_{max}$  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 con el 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

**1****Ritonavir**

indició 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. Coadministración de linagliptina con rifampicina dio 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 dosis múltiples de 40 mg de simvastatina diarias 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 etonogestrel, o administración. 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 Glimarel durante el embarazo. El médico deberá evaluar el riesgo/beneficio de indicar el tratamiento con Glimarel 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 Glimarel 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).

**Uso en Pediatría**

GLIMAREL no se recomienda para niños y adolescentes menores de 18 años

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias**

La influencia de Glimarel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Tomar Glimarel en combinación con sulfonilureas y/o insulina puede producir hipoglucemia, que puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

**REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad de linagliptina 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 (RA) 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 (4,4 3% vs. 3,3 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 tiazololidionas, un fármaco agonista de los PPAR, adicional a sulfonilurea, adicional a metformina más una sulfonilurea, y adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores del SGLT2. Los estudios controlados con placebo siguieron 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 empaglifozina

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 linagliptina en los 18 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 por esquema de tratamiento en la tabla que sigue (véase Tabla 1).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg diarias como monoterapia o como terapia adicional en ensayos clínicos y de experiencia post comercialización.

<b>Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas a la linagliptina</b>
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 de la nutrición	<b>Hipoglucemia</b> (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)
	<b>Hipertrigliceridemia<sup>1</sup></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>
	<b>Pancreatitis</b>
Trastornos gastrointestinales	<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 ampoloso<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>

**3**

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**

Un ensayo clínico no mostró eficacia en pacientes pediátricos de entre 10 y 17 años de edad. Por lo tanto, Glimarel no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado si este medicamento es seguro y eficaz cuando se utiliza en niños menores de 10 años.

**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, afroamericano 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.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez por día. Cuando la linagliptina se adiciona a la metformina, la dosis de metformina se debe mantener, y la linagliptina debe administrarse en forma concomitante. Cuando la linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

**Poblaciones Especiales:****Insuficiencia Renal**

Para los pacientes con insuficiencia renal no se requiere ajuste de la dosis de linagliptina.

**Insuficiencia Hepática**

Los estudios farmacocinéticos sugieren que no se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática, pero falta experiencia clínica en tales pacientes.

**Personas de edad avanzada**

No es necesario el ajuste de dosis basado en la edad.

**Población pediátrica**

Ningún ensayo clínico ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento de niños y adolescentes con linagliptina. La Linagliptina no ha sido estudiada en pacientes pediátricos por debajo de los 10 años de edad.

**Índice de Masa Corporal (IMC)**

No es necesario ajustar la dosis en función del IMC. El IMC no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de las fases I y II. Los ensayos clínicos antes de la autorización de comercialización se han realizado hasta un IMC igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.

**Género**

No es necesario ajustar la dosis en función del género. El género no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de las fases I y II.

**Raza**

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. La raza no tuvo un efecto evidente en las concentraciones plasmáticas de linagliptina según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático. Además, se encontró que las características farmacocinéticas de la linagliptina eran similares en estudios de fase I dedicados a voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos.

**Método de Administración**

Los comprimidos pueden ser tomados con o sin las comidas en cualquier momento del día. Si se olvida una dosis, debe ser tomada tan pronto como el paciente lo recuerde. Una dosis doble no debe ser tomada en el mismo día.

**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****Generales**

La Linagliptina no debe ser usada en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la retinopatía diabética.

**Pancreatitis**

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. La pancreatitis aguda ha sido observada en pacientes que toman linagliptin. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con una mediana de período de observación de 2.2 años, la pancreatitis aguda adjudicada fue reportada en 0.3% en pacientes tratados con linagliptina y en 0.1% en pacientes tratados con placebo. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda. **Si se sospecha pancreatitis, Glimarel debe ser discontinuado**, si la pancreatitis aguda se confirma, Glimarel no debe reiniciarse. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con historia de pancreatitis.

**Hipoglucemia**

Linagliptina sola mostro una incidencia comparable de hipoglucemia con respecto a placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina como parte de terapia de combinación con productos medicinales que no se conoce que produzcan hipoglucemia (metformina), las tasas reportadas de hipoglucemia con linagliptina fueron similares a las tasas de los pacientes que tomaron placebo. Cuando la linagliptina se adicionó a sulfonilurea (sobre una base de metformina), la incidencia de hipoglucemia se incrementó por sobre la del placebo. Las Sulfonilureas y la insulina son conocidas de causar hipoglucemia. Por lo tanto, se debe recomendar precaución cuando la linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina.

**Penfigoide Bulloso**

El Penfigoide Bulloso se ha observado en pacientes que toman linagliptina. En el estudio CARMELINA, el penfigoide bulloso fue reportado en un 0.2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo. **Si se sospecha penfigoide bulloso, Glimarel debe ser discontinuado.**

**Interacciones**

Evaluación *in vitro* de interacciones farmacológicas:

Linagliptina es un inhibidor competitivo débil y un inhibidor de mecanismo débil a moderado de la isoenzima CYP3A4, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. Linagliptina es un sustrato de la P-glicoproteína y inhibe el transporte mediado por P-glicoproteína de digoxina con baja potencia. Basado en estos resultados y estudios de interacción *in vivo*, se considera que linagliptina es poco probable que cause interacciones con otros sustratos de 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, glibenclámdia, 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 glibenclámdia 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 glibenclámdia. Debido a que la glibenclámdia 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 glibeprida) que, al igual que la glibenclámdia, 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 CYP3A4 y de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de las farmacocinéticas, 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 linagliptina con ritonavir dio lugar a una disminución de 39.6% y 43.8% del AUC y de 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

**2****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 gimepirida 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 gimepirida.

<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)**  
El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina versus placebo en pacientes con diabetes tipo 2 con riesgo CV incrementado evidenciado por una historia establecida de enfermedad macrovascular o renal. El estudio incluyó a 3.494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3.485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos fueron adicionados a cuidados estándar buscando targets regionales estándar para HbA1c y factores de riesgo CV. La incidencia global de eventos adversos y de eventos adversos serios en pacientes que recibieron linagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad para este estudio estuvieron en línea el perfil de seguridad previo conocido para linagliptina.

En la población global de eventos adversos y de eventos adversos serios (que requirieron asistencia) fueron reportados en 3.0% de los pacientes con linagliptina y en 3.1% de los pacientes con placebo. Entre los pacientes estaban usando sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue del 2,0% en los pacientes tratados con linagliptina y 1,7% en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes estaban usando insulina a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 4,4% en los pacientes tratados con linagliptina y 4,9% en los pacientes tratados con placebo.

En el período de observación global la pancreatitis aguda adjudicada fue reportada en 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y en 0,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio CARMELINA, el penfigoide bulloso fue reportado en un 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo.

**SOBREDOSIFICACIÓN**