



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LINAGLIPTINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH05.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. Linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. Linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad *in vitro* >10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

La actividad de la DPP-4 plasmática se inhibió de manera efectiva en un 73% con dosis de 2,5 mg de linagliptina, con las cuales se observó una inhibición máxima de la DPP-4 de entre 0,7 y 3,0 horas después de la administración. Se observó que la inhibición de la DPP-4 se mantenía hasta 96 horas. Con concentraciones plasmáticas de linagliptina de 10 nM, se demostró una inhibición completa de la DPP-4 plasmática. Se calculó que las dosis inhibitorias del 50% y 80% de linagliptina estaban dentro del intervalo de 2 - 4 y 4 - 6 nM, respectivamente. Las dosis de 5 mg y 10 mg en estado estacionario de linagliptina administradas una vez al día en pacientes con diabetes tipo 2 produjeron una inhibición máxima de la DPP-4 del 90%, y se mantenía una inhibición aproximada del 85% 24 horas después de la dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las concentraciones plasmáticas de GLP-1 intacto aumentaron concomitantemente alrededor de tres veces y las concentraciones de glucosa, en consecuencia, mejoraron.

3.2. Farmacocinética

La farmacocinética de linagliptina se ha descrito ampliamente en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, la linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{máx}$) 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33% después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue en general similar en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

A dosis repetidas de linagliptina de más de 300 veces la exposición humana, los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. En ratas, se observaron efectos en los órganos reproductores, tiroides y órganos linfoides a más de 1.500 veces la exposición humana. En perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. En monos *Cynomolgus*, el hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 450 veces la exposición humana. A más de 100 veces la exposición humana, el resultado más frecuente en estos monos fue irritación del estómago. Linagliptina y su principal metabolito no mostraron potencial genotóxico. Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas o ratones macho. No se considera que una incidencia significativamente mayor de linfoma maligno solo en



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ratones hembra a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) sea relevante para humanos (explicación: incidencia no relacionada con el tratamiento pero causada por una incidencia previa altamente variable). Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación a la carcinogénesis en humanos.

El NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y la teratogénesis en ratas se estableció en > 900 veces la exposición humana.

El NOAEL para la toxicidad materna, embriofetal y sobre la descendencia en ratas fue de 49 veces la exposición humana.

No se observaron efectos teratogénico en conejos a > 1000 veces la exposición humana.

Se obtuvo un NOAEL de 78 veces la exposición humana para la toxicidad embriofetal en conejos y para la toxicidad materna el NOAEL fue de 2,1 veces la exposición humana. Por tanto, se considera poco probable que linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina o sulfonilurea (SU) o tiazolidindiona (TZD), cuando el uso de ambos junto a la dieta y el ejercicio no logren un control glicémico adecuado.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante.

Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Linagliptina puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Nasofaringitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, (p. ej. urticaria, angioedema, hiperreactividad bronquial).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipoglucemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Estreñimiento.

Raras: Pancreatitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema.

Raras: Angioedema, urticaria, penfigoide bulloso.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Lipasa elevada

Poco frecuentes: Aumento de la amilasa.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Evaluación *in vitro* de interacciones

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

Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación *in vivo* de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina:

Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

Metformina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos.

Sulfonilureas:

La farmacocinética en estadio estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ritonavir:

La administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son y menores del 1% a la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4 - 5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin Ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

Rifampicina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8%, respectivamente, y de aproximadamente un 30% en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos:

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

Sulfonilureas:

La administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14% del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la glibenclamida. Puesto que glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

Digoxina:

La administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P.

Warfarina:

Dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S (-) o R (+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única.

Simvastatina:

Dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supra terapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de simvastatina aumentó en un 34%, y la $C_{máx}$ plasmática, en un 10%.

Anticonceptivos orales:

La administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se evidenciaron.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No debe utilizarse linagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En terapia combinada con metformina los índices de hipoglucemia notificada con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo.

Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo.

Se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea.

Se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la resolución de la pancreatitis después de la interrupción de linagliptina. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir linagliptina.

Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes tratados con linagliptina. Se debe interrumpir este producto si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

8.2. Embarazo

No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de linagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al clonazepam, a otras benzodiazepinas o los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej.: eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2020