



## LINAGLIPTINA 5,000 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

## FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Linagliptina 5,000 mg. Excipientes: almidón pregalatinizado 48,400 mg, copovidona 17,600 mg, fosfato tricálcico 70,400 mg; manitol 48,900 mg, copovidona 26,400 mg, dióxido de silicio coloidal 1,100 mg, estearato de magnesio 2,200 mg, opadry II blanco 4,890 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 1,9560 mg, dióxido de titanio 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

Hipoglucemiantes.

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

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

- terapia combinada

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 (Peptido similar al glucagón tipo 1 y Polipeptido insulínótrópico dependiente de glucosa). Ambas hormonas incretinas 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 ingestión 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 >10000 veces superior comparada con la afinidad a la DPP-8 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 (superior a 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 plasmático 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/diminución 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 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 ≥ 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 [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 crónica en comparación con controles sanos. La exposición de linagliptina se distribuyó 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 ≥ 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.

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<sub>max</sub> 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

2

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 43,6% del AUC y de la C<sub>max</sub> 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 (supraratopáticas) 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<sub>max</sub>, 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 etinodiol.

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 Linegliptina 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 los resultados 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 maquinaria

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 (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 debido a RAs fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de Linagliptina (4,4% vs. 3,3%).

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, adicional a la P-gp, adicional a la metformina y/o sulfonilurea, y adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores del SGLT2).

Los estudios controlados con placebo incluyeron 28 estudios donde linagliptina se administró como:

- monoterapia a corto plazo, hasta 4 semanas
- monoterapia con ≥ 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 linagliptina en los 18 estudios donde 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 diarios como monoterapia o como terapia adicional en ensayos clínicos y de experiencia post comercialización.

Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA	Reacciones adversas a la linagliptina
--	---------------------------------------

Infecciones e infestaciones

Nasofaringitis

Hipersensibilidad

Angioedema<sup>1</sup>

Urticaria<sup>1</sup>

Hipoglucemia (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)

Hipertrigliceridemia (cuando se usa en combinación con sulfonilurea)

Hiperlipidemia (cuando se usa en combinación con pioglitazona)

Tos

Pancreatitis

Estreñimiento (cuando se usa en combinación con insulina)

Úlceras bucales<sup>1</sup>

Exantema<sup>1</sup>

Penfigoide ampolloso<sup>1,4</sup>

Aumento de peso (cuando se usa en combinación con pioglitazona)

Aumento de la lipasa<sup>2</sup>

Aumento de la amilasa<sup>3</sup>