

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linagliptina Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color rojo grisáceo, redondo, biconvexo (con unas dimensiones de 8 mm x 5 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Linagliptina está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como:

- monoterapia - cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal;
- tratamiento en combinación - con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de linagliptina es de 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 o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

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.

Personas de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Los comprimidos pueden 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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

Hipoglucemia

La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo.

En los ensayos clínicos de linagliptina en tratamiento en combinación con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados 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 (ver sección 4.8).

Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o insulina (ver sección 4.2).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con linagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con la mediana de un período de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con un placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento de linagliptina; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento de linagliptina. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Penfigoide bulloso

Se ha observado penfigoide bulloso en pacientes tratados con linagliptina. En el estudio CARMELINA, se notificó penfigoide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo. Se debe interrumpir linagliptina si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Evaluación *in vitro* de interacciones

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP 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. La 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 la 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.

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_{max} 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 la 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.

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_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son 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 la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

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 estado 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).

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la 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).

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el 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_{max} de la glibenclamida. Puesto que la 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 diarias múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la 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 supraterapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34 %, y la C_{max} 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de linagliptina durante el embarazo.

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. Debe decidirse 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 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 (ver sección 5.3).

4.7. 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (63,4 % frente a 59,1 %).

El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (4,3 % frente a 3,4 %).

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la “hipoglucemia”, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,8 % frente a un 7,6 % en el placebo.

En los ensayos controlados con placebo, un 4,9 % de los pacientes experimentaron “hipoglucemia” como reacción adversa de la linagliptina. De éstas, un 4,0 % fueron leves, un 0,9 % fueron moderadas y un 0,1 % se clasificaron como de intensidad grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo).

Tabla de reacciones adversas

A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina, añadida a metformina más una sulfonilurea y añadida a insulina).

Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina:

- en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas
- en monoterapia con una duración ≥ 12 semanas
- en combinación con metformina
- en combinación con metformina + sulfonilurea
- en combinación con metformina y empagliflozina
- en combinación con insulina, con o sin metformina

En la tabla siguiente (ver tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia o en combinación según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o en combinación en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad (p. ej., hiperreactividad bronquial)	poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia ¹	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Pancreatitis	rara [#]
Estreñimiento ²	poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Angioedema*	rara
Urticaria*	rara
Exantema*	poco frecuente
Penfigoide bulloso	rara [#]
Exploraciones complementarias	
Amilasa elevada	poco frecuente
Lipasa elevada**	frecuente

* Basado en la experiencia poscomercialización

**Basado en los aumentos de la lipasa >3 x LSN observadas en ensayos clínicos

Basado en el estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA), ver también más adelante

¹ Reacción adversa observada en combinación con metformina más sulfonilurea

² Reacción adversa observada en combinación con insulina

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA)

En el estudio CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida (ver sección 5.1). En el estudio se incluyó a 3.494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y a 3.485 pacientes tratados con el placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la observada en los pacientes tratados con el placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron similares al perfil de seguridad de la linagliptina previamente conocido.

En la población tratada, se notificaron acontecimientos de hipoglucemia grave (que requirieron asistencia) en el 3,0 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 3,1 % de los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando sulfonilureas al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,0 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 1,7 % en los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 4,9 % en los tratados con el placebo.

En el período de observación global del estudio, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,1 % de los tratados con el placebo.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH05

Mecanismo de acción

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), 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. La 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. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, 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* de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

Eficacia y seguridad clínica

Para evaluar la eficacia y la seguridad se realizaron 8 ensayos de fase III aleatorizados y controlados en los que tomaron parte 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, de los que 3.319 fueron tratados con linagliptina. Estos estudios incluyeron 929 pacientes de 65 años y mayores que tomaban linagliptina. También hubo 1.238 pacientes con insuficiencia renal leve y 143 pacientes con insuficiencia renal moderada que tomaban linagliptina. La linagliptina una vez al día produjo mejoras clínicamente significativas en el control glucémico, sin cambios clínicamente relevantes en el peso corporal. Las reducciones en la hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo sexo, edad, insuficiencia renal e índice de masa corporal (IMC). Se asoció un nivel basal más alto de la HbA_{1c} con una mayor reducción de la HbA_{1c}. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA_{1c} entre los pacientes asiáticos (0,8 %) y los de raza blanca (0,5 %) en el conjunto de los ensayos.

Linagliptina en monoterapia para pacientes que no cumplen los requisitos para metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg de linagliptina una vez al día produjo una mejora significativa en la HbA_{1c} (cambio de -0,69 % en comparación con placebo), en pacientes con un nivel basal de HbA_{1c} de aproximadamente un 8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

También se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en monoterapia en pacientes para los que el tratamiento con metformina es inapropiado, por intolerancia o por estar contraindicada debido a insuficiencia renal, en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, (un cambio de -0,57 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA_{1c} de 8,09 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina

Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina y sulfonilurea

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg comparada con placebo, en pacientes no tratados adecuadamente con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (un cambio de -0,62 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8,14 %. Asimismo, la linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP) de los pacientes a las 2 horas, en comparación con placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y empagliflozina

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina y empagliflozina (10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)), un tratamiento de adición de linagliptina 5 mg de 24 semanas de duración proporcionó reducciones en la media ajustada de HbA_{1c} respecto al valor basal de -0,53 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0,32 % [IC del 95 % -0,52, -0,13]) y de -0,58 % (diferencia significativa respecto al tratamiento añadido con placebo de -0,47 % [IC del 95 % -0,66, -0,28]), respectivamente. Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes con HbA_{1c} basal $\geq 7,0$ % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA_{1c} objetivo de < 7 % comparado con placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con insulina

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de linagliptina 5 mg añadida a insulina sola o en combinación con metformina y/o pioglitazona en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, (-0,65 % en comparación con placebo), desde un nivel basal medio de la HbA_{1c} de 8,3 %. Asimismo, la linagliptina proporcionó mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y una mayor proporción de pacientes alcanzaron una HbA_{1c} de $< 7,0$ % en comparación con placebo. Esto se alcanzó con una dosis de insulina estable (40,1 UI). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos. Los efectos sobre los lípidos plasmáticos fueron insignificantes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo (22,2 % linagliptina; 21,2 % placebo).

Datos de 24 meses de linagliptina, añadida a metformina en comparación con glimepirida

En un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia, las reducciones medias de HbA_{1c} fueron de -0,16 % con linagliptina (nivel basal medio de HbA_{1c} de 7,69 %) y -0,36 % con glimepirida (nivel basal medio de HbA_{1c} de 7,69 %) con una diferencia media de tratamiento del 0,20 % (97,5 % IC: 0,09, 0,299). La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36,1 %). Los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en pacientes tratados con glimepirida (-1,39 frente a + 1,29 kg).

Linagliptina como tratamiento añadido en pacientes con insuficiencia renal grave, datos de 12 semanas controlados con placebo (medicación de base estable) y extensión de 40 semanas controlada por placebo (medicación de base ajustable)

La eficacia y seguridad de la linagliptina también se evaluaron en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal grave en un estudio doble ciego frente a placebo de 12 semanas de duración, durante las cuales los tratamientos glucémicos de base se mantuvieron estables. La mayoría de los pacientes (80,5 %) recibieron insulina como tratamiento de base, solo o en combinación con otros antidiabéticos orales tales como sulfonilurea, glinida y pioglitazona. Hubo un período adicional de tratamiento de seguimiento de 40 semanas, durante el cual se permitieron ajustes de dosis en los tratamientos antidiabéticos de base.

La linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c} (un cambio de -0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor basal medio de la HbA_{1c} de 8,2 %. La diferencia observada en la HbA_{1c} sobre el placebo fue de -0,72 % tras 52 semanas.

El peso corporal no fue significativamente diferente entre los grupos. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue mayor que la observada en el placebo debido a un aumento de episodios hipoglucémicos asintomáticos. No hubo ninguna diferencia entre grupos en acontecimientos hipoglucémicos graves.

Linagliptina como tratamiento añadido en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2

En un estudio doble ciego de 24 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de los medicamentos antidiabéticos de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, después de las cuales se permitieron ajustes. La linagliptina proporcionó mejoras significativas en HbA_{1c} (un cambio de -0,64 % en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor basal medio de HbA_{1c} de 7,8 %. La linagliptina también mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con placebo. El peso corporal no varió significativamente entre los grupos.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA fue un estudio aleatorizado de 6.979 pacientes con diabetes tipo 2 con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida que recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptina (3.494) o con un placebo (3.485) añadidos al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c}, los factores de riesgo CV y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó a 1.211 (17,4 %) pacientes ≥ 75 años y a 4.348 (62,3 %) pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19 % de la población tenía un TFGe entre ≥ 45 y < 60 ml/min/1,73 m², el 28 % de la población tenía un TFGe entre ≥ 30 y < 45 ml/min/1,73 m² y el 15 % tenía un TFGe < 30 ml/min/1,73 m². El valor medio de HbA_{1c} al inicio del estudio era del 8,0 %.

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable principal cardiovascular, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE). El criterio de valoración renal compuesto se definió como muerte por causas renales o insuficiencia renal terminal sostenida o disminución sostenida igual o superior al 40 % del TFGe.

Después de una mediana de seguimiento de 2,2 años, la linagliptina, añadida al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos mayores cardiovasculares ni renales. No se observó un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que era una variable adjudicada adicionalmente, en comparación con el tratamiento habitual sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (ver tabla 2).

Tabla 2 Criterios de valoración cardiovasculares y renales por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	
Número de pacientes	3.494		3.485		
Criterio de valoración compuesto CV principal (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Criterio de valoración compuesto renal secundario (muerte por causas renales, insuficiencia renal terminal, disminución sostenida igual al 40 % del TFGe)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalidad por cualquier causa	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Muerte por causas CV	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)

* P-A = pacientes-años

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

En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio desde normoalbuminuria a microalbuminuria o macroalbuminuria, o desde microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgos instantáneos estimada fue de 0,86 (IC del 95 % 0,78, 0,95) para la linagliptina en comparación con el placebo.

Estudio de seguridad cardiovascular de la linagliptina (CAROLINA)

El estudio CAROLINA fue un estudio aleatorizado de 6.033 pacientes con diabetes tipo 2 en fase temprana y con un elevado riesgo CV o complicaciones establecidas que recibieron tratamiento con 5 mg de linagliptina (3.023) o con 1-4 mg de glibemipirida (3.010) añadidas al tratamiento convencional (que incluía el tratamiento de base con metformina en el 83 % de los pacientes) conforme a las directrices locales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La población del estudio tenía una media de edad de 64 años e incluyó a 2.030 (34 %) pacientes \geq 70 años. La población del estudio incluyó a 2.089 (35 %) pacientes con enfermedad cardiovascular y a 1.130 (19 %) pacientes con insuficiencia renal con un TFGe $<$ 60 ml/min/1,73 m² al inicio del estudio. El valor medio de HbA_{1c} al inicio del estudio era del 7,15 %.

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable principal cardiovascular, un criterio compuesto por la primera incidencia de muerte por causas cardiovasculares o un infarto de miocardio (IM) no mortal o un ictus no mortal (3P-MACE).

Después de una mediana de seguimiento de 6,25 años, la linagliptina no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos mayores cardiovasculares (ver tabla 3) en comparación con la glimepirida. Los resultados fueron uniformes en los pacientes tratados con o sin metformina.

Tabla 3 Acontecimientos adversos mayores cardiovasculares (MACE) y mortalidad por grupo de tratamiento en el estudio CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1-4 mg)		Razón de riesgos instantáneos
	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	Número de sujetos (%)	Tasa de incidencia por 1.000 P-A*	(IC del 95 %)
Número de pacientes	3.023		3.010		
Criterio de valoración compuesto CV principal (muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, ictus no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidad por cualquier causa	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Muerte por causas CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* P-A = pacientes-años

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

Para el periodo completo de tratamiento (mediana del tiempo de tratamiento, 5,9 años), la tasa de pacientes con hipoglucemia moderada o grave fue del 6,5 % con linagliptina frente al 30,9 % con glimepirida, y se produjo hipoglucemia grave en el 0,3 % de los pacientes tratados con linagliptina frente al 2,2 % de los tratados con glimepirida.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con linagliptina en uno o más de los grupos de población pediátrica con diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la 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 Tmax) 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.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la C_{max} en 2 horas y disminuyó la C_{max} en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC_{0-72h}. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C_{max} y T_{max} ; por tanto, la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l hasta el 75-89 % a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

Biotransformación

Tras una dosis oral de 10 mg de [¹⁴C] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la linagliptina.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un ensayo abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de la linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con sujetos sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (ACr) en leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con DMT2 e insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DMT2 y una función renal normal. El aclaramiento de creatinina se determinó con medidas de aclaramiento de creatinina urinaria de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina en sangre en base a la fórmula de Cockcroft-Gault:

$ACr = (140 - \text{edad}) \times \text{peso}/72 \times \text{creatinina s\u00e9rica} [\times 0,85 \text{ para mujeres}]$, donde la edad se expresa en a\u00f1os, el peso en kg y la creatinina s\u00e9rica en mg/dl.

En condiciones de estado estacionario, la exposici\u00f3n a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observ\u00f3 un aumento moderado en la exposici\u00f3n de aproximadamente 1,7 veces en comparaci\u00f3n con el control. La exposici\u00f3n en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aument\u00f3 aproximadamente 1,4 veces en comparaci\u00f3n con pacientes con DMT2 con una funci\u00f3n renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de la linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposici\u00f3n comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Adem\u00e1s, no se prevé que la linagliptina se elimine hasta un grado terap\u00e9ticamente significativo por hemodi\u00e1lisis o di\u00e1lisis peritoneal. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hep\u00e1tica

Tras la administraci\u00f3n de dosis m\u00faltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes no diab\u00e9ticos con insuficiencia hep\u00e1tica leve, moderada y grave (seg\u00fan la clasificaci\u00f3n Child-Pugh), el AUC medio y la C_{max} de la linagliptina fueron similares a los de los controles sanos correspondientes. No se propone un ajuste de la dosis de linagliptina para pacientes diab\u00e9ticos con insuficiencia hep\u00e1tica leve, moderada o grave.

\u00cdndice de masa corporal (IMC)

No se requiere un ajuste de dosis en funci\u00f3n del IMC. El IMC no tuvo ning\u00fan efecto cl\u00ednicamente relevante sobre la farmacocin\u00e9tica de la linagliptina seg\u00fan un an\u00e1lisis farmacocin\u00e9tico poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos cl\u00ednicos anteriores a la autorizaci\u00f3n de comercializaci\u00f3n se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m².

Sexo

No se requiere un ajuste de dosis en funci\u00f3n del sexo. Seg\u00fan un an\u00e1lisis farmacocin\u00e9tico poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ning\u00fan efecto cl\u00ednicamente relevante sobre la farmacocin\u00e9tica de la linagliptina.

Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en funci\u00f3n de la edad hasta los 80 a\u00f1os, ya que la edad no tuvo ning\u00fan efecto cl\u00ednicamente relevante sobre la farmacocin\u00e9tica de linagliptina seg\u00fan un an\u00e1lisis farmacocin\u00e9tico poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 a\u00f1os, el paciente mayor ten\u00eda 78 a\u00f1os) presentaron concentraciones plasm\u00e1ticas de linagliptina comparables a las de los sujetos m\u00e1s j\u00f3venes.

Poblaci\u00f3n pedi\u00e1trica

Un ensayo pedi\u00e1trico de fase 2 examin\u00f3 la farmacocin\u00e9tica y la farmacodin\u00e1mica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en ni\u00f1os y adolescentes de ≥ 10 a < 18 a\u00f1os de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocin\u00e9ticas y farmacodin\u00e1micas observadas coincidieron con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostr\u00f3 superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la m\u00ednima inhibici\u00f3n de DPP-4 (72% frente a 32%, $p = 0,0050$) y una reducci\u00f3n cuantitativamente mayor sobre el cambio medio ajustado respecto al valor basal de HbA_{1c} (-0,63% frente a -0,48%, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precauci\u00f3n.

Raza

No se precisa un ajuste de dosis en funci\u00f3n de la raza. Seg\u00fan un an\u00e1lisis compuesto de los datos farmacocin\u00e9ticos disponibles, incluyendo pacientes de origen cauc\u00e1sico, hispano, africano y asi\u00e1tico, la raza no tuvo ning\u00fan efecto evidente sobre las concentraciones plasm\u00e1ticas de linagliptina. Adem\u00e1s, en los estudios de fase I espec\u00edficos en voluntarios sanos japoneses, chinos y cauc\u00e1sicos, se observ\u00f3 que las caracter\u00edsticas farmacocin\u00e9ticas de la linagliptina eran similares.

5.3. Datos preclínicos 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 cinomolgos, 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.

La 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 linfomas malignos solo en 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 teratogénicos en conejos a > 1.000 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 la linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol tipo 3350
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blísteres oPA-Alu-PVC sellados con una lámina de aluminio.

Tamaños de envase:

Blísteres: 10, 28, 30, 56, 90, 100 comprimidos.

Blísteres unidosis: 10x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 100x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).