FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linagliptina Adalvo 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).

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color blanco o blanquecino y de 9 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Linagliptina Adalvo está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico como:
Monoterapia
- cuando 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 administrarse linagliptina de forma concomitante.
Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Insuficiencia hepática
Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de la 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 la dosis en función de la edad.

Población pediátrica
Un ensayo clínico no mostró eficacia en pacientes pediátricos de entre 10 y 17 años de edad (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento con linagliptina en niños y adolescentes. Linagliptina no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, esta 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

Linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la de placebo.
En los ensayos clínicos de linagliptina en tratamiento en combinación con medicamentos sin un efecto hipoglucemiante 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 de placebo (ver sección 4.8).

Se sabe que sulfonilureas e 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 la dosis de sulfonilurea o de insulina (ver sección 4.2).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollo de 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 periodo 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 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 con linagliptina; si se confirma

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con 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 placebo. Se debe interrumpir linagliptina si se sospecha la presencia de penfigoide bulloso.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Evaluación *in vitro* de interacciones

Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición de débil a moderado y una inhibición competitiva débil, 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. Sobre la base de estos resultados y de 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.

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 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, es posible que linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si estos 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 linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones libres, que habitualmente son menores del 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se 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 de la 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.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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, linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos del CYP3A4, el CYP2C9, el CYP2C8, la glicoproteína P y el 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 metformina en voluntarios sanos. Por tanto, 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 Cmax de glibenclamida. Puesto que glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que 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 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 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 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 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 plasmática de simvastatina aumentó en un 34 %, y la Cmax plasmática, en un 10 %.

Anticonceptivos orales: la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel ni de etinilestradiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (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 muestran que linagliptina/metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

lactancia o interrumpir el tratamiento con linagliptina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de 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 %).
La interrupción 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 una sulfonilurea, en un 14,8 % frente a un 7,6 % con placebo.

En los ensayos controlados con placebo, un 4,9 % de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa con linagliptina. De estas, 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 las hipoglucemias), se analizaron las reacciones adversas según las respectivas pautas 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 + una 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 × límite superior de la normalidad (LSN) observados en ensayos clínicos

[#] Basado en el *estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)*, ver también más adelante

[1] Reacción adversa observada en combinación con metformina más una sulfonilurea

[2] Reacción adversa observada en combinación con insulina

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA)

En el estudio CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular (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 placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA1c 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 placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron similares al perfil de seguridad de 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 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 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 placebo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En el periodo 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 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 placebo.

Población pediátrica

En general, en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 de entre 10 y 17 años de edad, el perfil de seguridad de linagliptina fue similar al observado en la población adulta.

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: 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 un seguimiento clínico e instaurar medidas clínicas, si procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH05

Mecanismo de acción

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 insulinotrópico 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 la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de 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 a una prolongación de los niveles de incretina activa. Linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

mejora general en la homeostasis de la glucosa. 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 de la DPP-9.

Eficacia clínica y seguridad

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 a 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. 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 A1c (HbA1c) fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo sexo, edad, insuficiencia renal e índice de masa corporal (IMC). Se asoció un nivel inicial más alto de la HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA1c 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 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 HbA1c (cambio de –0,69 % en comparación con placebo), en pacientes con un nivel inicial de HbA1c de aproximadamente un 8 %. 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 de 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 doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de –0,57 % en comparación con placebo), desde un nivel inicial medio de la HbA1c de 8,09 %. Asimismo, 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 de placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con metformina
Se evaluó la eficacia y la seguridad de linagliptina en combinación con metformina en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, (un cambio de –0,64 % en comparación con placebo), desde un nivel inicial medio de HbA1c de 8 %. Asimismo, 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 de placebo.

Linagliptina añadida al tratamiento con una combinación de metformina y una 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. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA1c (un cambio de –0,62 % en comparación con placebo), desde un nivel inicial medio de HbA1c de 8,14 %. Asimismo, 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 HbA1c 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 un nivel inicial de HbA_{1c} ≥ 7,0 % y tratados con linagliptina 5 mg lograron una HbA_{1c} objetivo de < 7 % en comparación 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. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c}, (–0,65 % en comparación con placebo), desde un nivel inicial medio de la HbA_{1c} de 8,3 %. Asimismo, linagliptina proporcionó mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y una mayor proporción de pacientes alcanzaron una HbA_{1c} objetivo 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 de placebo (22,2 % con linagliptina; 21,2 % con placebo).

Datos de 24 meses de linagliptina añadida a metformina en comparación con glimepirida
En un estudio que comparaba la eficacia y la 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 la HbA_{1c} fueron de –0,16 % con linagliptina (nivel inicial medio de HbA_{1c} de 7,69 %) y –0,36 % con glimepirida (nivel inicial medio de HbA_{1c} de 7,69 %) con una diferencia media entre tratamientos del 0,20 % (IC del 97,5 %: 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 inicial, en comparación con un aumento de peso significativo en los 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 la seguridad de 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, sola o en combinación con otros antidiabéticos orales tales como una sulfonilurea, una glinida y pioglitazona. Hubo un periodo adicional de tratamiento de seguimiento de 40 semanas, durante el cual se permitieron ajustes de la dosis en los tratamientos antidiabéticos de base.

Linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c} (un cambio de –0,59 % en comparación con placebo tras 12 semanas), desde un valor inicial medio de la HbA_{1c} de 8,2 %. La diferencia observada en la HbA_{1c} sobre 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 con 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 linagliptina en personas de edad avanzada (edad ≥ 70 años) con diabetes tipo 2. Los pacientes recibieron metformina y/o una 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. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en la HbA_{1c} (un cambio de –0,64 % en comparación con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

placebo después de 24 semanas), desde un valor inicial medio de HbA1c de 7,8 %. 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 linagliptina (CARMELINA)
El 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 placebo (3 485) añadidos al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA1c, 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 una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre ≥ 45 y < 60 ml/min/1,73 m^2, el 28 % de la población tenía una TFGe entre ≥ 30 y < 45 ml/min/1,73 m^2 y el 15 % tenía una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2. El valor medio de HbA1c al inicio del estudio era del 8,0 %.

El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad con respecto a la variable primaria 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). La variable renal compuesta se definió como muerte por causas renales o enfermedad renal terminal sostenida o disminución sostenida igual o superior al 40 % de la TFGe.

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

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

	Linagliptina 5 mg		**Placebo**		**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	3 494		3 485		
Variable CV compuesta primaria (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)**
Variable renal compuesta secundaria (muerte por causas renales, enfermedad renal terminal, disminución sostenida igual al 40 % de la 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)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 linagliptina en comparación con placebo.

Estudio de seguridad cardiovascular de linagliptina (CAROLINA)

El 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 glimepirida (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 ≥ 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 una TFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 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 primaria 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, linagliptina no aumentó el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (ver tabla 3) en comparación con glimepirida. Los resultados fueron consistentes en los pacientes tratados con o sin metformina.

Tabla 3 Acontecimientos adversos cardiovasculares graves (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		
Variable CV compuesta primaria (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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

** 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 eficacia clínica y la seguridad de 10 mg de empagliflozina con un posible aumento de la dosis a 25 mg o 5 mg de linagliptina una vez al día se han estudiado en niños y adolescentes de entre 10 y 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos (DINAMO) durante 26 semanas, con un periodo de extensión doble ciego con tratamiento activo para estudiar la seguridad hasta 52 semanas.
En el momento inicial, la HbA_{1c} media fue del 8,03 %. El tratamiento con 5 mg de linagliptina no produjo una mejoría significativa en la HbA_{1c}. La diferencia entre tratamientos de la variación media ajustada en la HbA_{1c} después de 26 semanas entre linagliptina y placebo fue de –0,34 % (IC del 95 % –0,99, 0,30; p = 0,2935). La variación media ajustada en la HbA_{1c} con respecto al momento inicial fue del 0,33 % en los pacientes tratados con linagliptina y del 0,68 % en los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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, linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana del T_{max}) 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 la 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 plasmática 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 la DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmática total de linagliptina aumentó de forma infraproporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina libre aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de 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 la C_{max} y del T_{max}; por tanto, 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 linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de linagliptina a

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma libre.

Biotransformación

Tras una dosis oral de 10 mg de [^{14}C]-linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de 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 linagliptina.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [^{14}C]-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 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) como leve (de 50 a < 80 ml/min), moderada (de 30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con enfermedad renal terminal que precisaban hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DMT2 y una función renal normal. El aclaramiento de creatinina se determinó con mediciones del aclaramiento de creatinina urinaria de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina en sangre basada en la fórmula de Cockcroft-Gault: ACr = (140 – edad) × peso/72 × creatinina sérica [× 0,85 para mujeres], donde la edad se expresa en años, el peso en kg y la creatinina sérica en mg/dl. En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DMT2 e insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con los pacientes con DMT2 y una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de linagliptina en pacientes con enfermedad renal terminal indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación de Child-Pugh), el AUC y la C_{max} medias de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos correspondientes. No se propone un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Índice de masa corporal (IMC)
No se requiere un ajuste de la dosis en función del IMC. El IMC no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos anteriores a la autorización de comercialización se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m^2.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sexo
No se requiere un ajuste de la dosis en función del sexo. Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad hasta los 80 años, ya que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años, el paciente de más edad tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

Población pediátrica
Un ensayo pediátrico de fase II examinó la farmacocinética y la farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de ≥ 10 a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas coincidieron con las obtenidas en sujetos adultos. Linagliptina 5 mg demostró superioridad frente a linagliptina 1 mg respecto a la mínima inhibición de la DPP-4 (72 % frente a 32 %, p = 0,0050) y una reducción cuantitativamente mayor en relación con el cambio medio ajustado respecto al valor inicial de HbA1c (–0,63 % frente a –0,48 %, n.s.). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con precaución.

Un ensayo pediátrico de fase III examinó la farmacocinética y la farmacodinámica (variación de la HbA1c con respecto al momento inicial) de 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes de entre 10 y 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. La relación exposición-respuesta observada fue, en general, similar entre los pacientes pediátricos y adultos, aunque se estimó un efecto farmacológico menor en los pacientes pediátricos. La administración oral de linagliptina dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en pacientes adultos. La media geométrica de las concentraciones mínimas y la media geométrica de las concentraciones 1,5 horas después de la administración (que representan una concentración cerca del t_{max}) en estado estacionario observadas fueron 4,30 nmol/l y 12,6 nmol/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas correspondientes en pacientes adultos fueron 6,04 nmol/l y 15,1 nmol/l.

Raza
No se precisa un ajuste de la dosis en función de la raza. Según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático, la raza no tuvo ningún efecto evidente sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en los estudios de fase I específicos en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos, se observó que las características farmacocinéticas de 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, el tiroides y los órganos linfoides a más de 1 500 veces la exposición humana. En perros, se observaron reacciones seudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. En macacos de Java, 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas ni en 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 los humanos (explicación: incidencia no relacionada con el tratamiento pero causada por una incidencia basal altamente variable). Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación con 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 linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E-421)
Almidón pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Talco (E-553b)
Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Poli(alcohol vinílico)
Talco (E-553b)
Dióxido de titanio (E-171)
Laurilsulfato de sodio
Monocaprilocaprato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres con lámina de aluminio – OPA/Al/PVC en envases que contienen 10 o 30 comprimidos recubiertos con película.

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

Adalvo Limited
Malta Life Sciences Park,
Building 1, Level 4,
Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann SGN 3000, Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.562

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026

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/.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS