

## **TRAYENTA®**

### **LINAGLIPTINA**

#### **Composición**

Cada comprimido recubierto contiene

5 mg

Linagliptina

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, copovidona, estearato de magnesio y Opadry®, Rosado, c.s.

#### **INDICACIONES**

TRAYENTA está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) para mejorar el control glicémico, asociado a la dieta y el ejercicio, como monoterapia o sumado a metformina, sulfonilureas, pioglitazona, insulina (con o sin metformina) o metformina más sulfonilureas o metformina más inhibidores de la SGLT2. [1-12]

#### **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

##### **Adultos**

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. TRAYENTA puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día. [1-6;8;9;13]

##### **Alteraciones renales**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales. [26]

##### **Alteraciones hepáticas**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas. [27]

##### **Personas de edad avanzada**

No se necesita ajustar la dosis [3-6;13;22-25]. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate de esta población.

##### **Niños y adolescentes**

TRAYENTA no se recomienda para niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

##### **Dosis olvidada**

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como el paciente la recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

##### **Generales**

TRAYENTA no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

##### **Pancreatitis**

Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes que toman linagliptina. Ante la sospecha de pancreatitis debe suspenderse la administración de TRAYENTA.

##### **Hipoglicemia**

Linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la de placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos conocidos por no causar hipoglicemia (metformina, tiazolidindionas) los porcentajes de hipoglicemia reportados con linagliptina fueron similares a los observados en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser considerada una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

#### Penfigoide ampolloso

Se han observado casos de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con TRAYENTA® debe interrumpirse. [14]

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos sobre la toxicidad reproductiva. [15-20]  
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRAYENTA durante el embarazo.

##### Lactancia

Los datos sobre farmacodinamia/toxicología en animales mostraron excreción de linagliptina y de sus metabolitos en la leche [21].  
Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Se deberá tener precaución cuando se administra TRAYENTA a madres lactantes.

##### Fertilidad

No se han estudiado los efectos de TRAYENTA sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en animales, con dosis hasta de 240 mg/kg/día (aproximadamente 943 veces superior a la exposición humana, sobre la base de las comparaciones del ABC). [19]

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

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

### **INTERACCIONES**

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas:*

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

Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P y un inhibidor del transporte de la digoxina mediado por la glicoproteína P, de baja potencia. Sobre la base de estos resultados y de los estudios de interacción farmacológicos *in vivo* se considera improbable que linagliptina cause interacciones con otros sustratos de la P-gp.

##### *Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas:*

Los datos clínicos que se describen a continuación apuntan a que el riesgo de interacciones de interés clínico por la coadministración de medicamentos, es bajo. No se observaron interacciones clínicamente significativas que requirieran ajustes de la dosis. Linagliptina carece de efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de la metformina, glibenclámda, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales; las pruebas *in vivo* muestran un bajo potencial de interacciones farmacológicas

con los sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína P y el transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés).

**Metformina:** La coadministración de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces diarias con dosis supratrapéuticas de 10 mg de linagliptina una vez por día, no afectó la farmacocinética de linagliptina ni de metformina en voluntarios sanos. Por lo tanto, linagliptina no inhibe el transporte mediado por los OCT. [28]

**Sulfonilureas:** La farmacocinética en estado de equilibrio de 5 mg de linagliptina no se modificó por la coadministración de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) y de múltiples dosis orales de 5 mg de linagliptina. Sin embargo, hubo una reducción clínicamente no relevante de 14% tanto del ABC y de la  $C_{\max}$  de glibenclamida. Debido a que glibenclamida es metabolizada principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que linagliptina no inhibe el CYP2C9. No se esperan interacciones de interés clínico con otras sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, al igual que la glibenclamida, son eliminadas principalmente por el CYP2C9. [29]

**Tiazolidindionas:** La coadministración de múltiples dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supratrapéuticas) con múltiples dosis de 45 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y de CYP3A4, no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética, ya sea de linagliptina o de pioglitazona, ni sobre los metabolitos activos de la pioglitazona, lo cual indica que linagliptina no inhibe el metabolismo mediado por CYP2C8 *in vivo* y respalda la conclusión de que la inhibición *in vivo* de CYP3A4 por linagliptina es insignificante. [30]

**Ritonavir:** Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína P y del CYP3A4, sobre la farmacocinética de linagliptina. La coadministración de una dosis única oral de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir aumentó el ABC y la  $C_{\max}$  de linagliptina alrededor de dos veces y tres veces, respectivamente. La simulación de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado de equilibrio, con y sin ritonavir, indicó que el aumento de la exposición no se asocia con aumento de la acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se anticipan interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína P/CYP3A4 y no se requieren ajustes de dosis. [31]

**Rifampicina:** Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de rifampicina, un inhibidor potente de la glicoproteína P y de CYP3A4, sobre la farmacocinética de 5 mg de linagliptina. Coadministraciones múltiples de linagliptina con rifampicina, dieron lugar a una disminución de 39,6% y 43,8% del ABC y de la  $C_{\max}$  de linagliptina en estado de equilibrio y de alrededor del 30% de la inhibición de la DPP-4, en concentraciones basales. Así, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la P-gp será clínicamente eficaz, si bien podría no alcanzarse la máxima eficacia. [32]

**Digoxina:** La coadministración de múltiples dosis diarias de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina, no afectó la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por lo tanto, linagliptina no inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P *in vivo*. [33]

**Warfarina:** Las múltiples dosis diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la S(-) o R(+) warfarina, un sustrato de CYP2C9, lo cual muestra que linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. [34]

**Simvastatina:** Múltiples dosis diarias de 10 mg de linagliptina (supratrapéuticas) tuvieron efectos mínimos sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de simvastatina, un sustrato sensible de CYP3A4, en voluntarios sanos. Después de administrar 10 mg de linagliptina en forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el ABC plasmática de simvastatina aumentó el 34%, y la  $C_{\max}$ , el 10%. Por lo tanto, linagliptina se considera como un inhibidor débil del metabolismo mediado por CYP3A4, y se considera que no requiere ajuste de la dosificación, cuando se administran en forma concomitante sustancias metabolizadas por el CYP3A4. [35]

*Anticonceptivos orales:* La coadministración con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de levonorgestrel o etinilestradiol. [36]

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de alrededor del 30%. Debido a que la coadministración de comidas con alto contenido graso con linagliptina no causó efectos clínicos relevantes sobre su farmacocinética, la misma puede administrarse con o sin alimentos. [37;38]

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

La seguridad de TRAYENTA se evaluó en pacientes con DM2, los cuales en la mayoría de los casos recibieron la dosis objetivo de 5 mg. [39]

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EAs) en pacientes tratados con placebo fue similar a la observada con 5 mg de linagliptina (63,4% vs. 59,1%). [39]

La interrupción del tratamiento debida a EAs fue más elevada en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron 5 mg de linagliptina (4,3% vs. 3,4 %). [39]

Debido al impacto del tratamiento de base sobre los eventos adversos (por ejemplo sobre la hipoglicemia), se analizaron los eventos adversos en relación a los respectivos esquemas de tratamiento (como monoterapia, adicional a metformina, adicional a tiazolidindiona [un fármaco agonista de los PPAR $\gamma$ ], adicional a una sulfonilurea adicional a metformina más una sulfonilurea, adicional a insulina y adicional a la metformina e inhibidores del SGLT2).

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

- monoterapia a corto plazo, hasta por 4 semanas [40;41]
- monoterapia con  $\geq 12$  semanas de duración [2;5;6;8;42;43]
- adicional a metformina [5;44-47]
- tratamiento combinado inicial con pioglitazona [4]
- adicional a una sulfonilurea [9]
- adicional a metformina + sulfonilurea [3]
- adicional a insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilurea) [10;11;48;49]
- adicional a metformina y empagliflozina [12]

El efecto adverso informado con mayor frecuencia fue la hipoglicemia observada con la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea, 22,9% vs. 14,8% con placebo.

En los estudios comparativos con placebo (10,9%, N=471) las hipoglicemias fueron de intensidad leve (80%; N= 384), moderada (16,6%; N=78) o grave (1,9%; N=9). [50]

Las reacciones adversas se clasificaron según los términos preferidos por SOC y MedDRA, reportados en pacientes que recibieron 5 mg de TRAYENTA en los estudios doble ciego como monoterapia, como tratamiento inicial combinado o como tratamiento adicional en los estudios clínicos y las reacciones adversas identificadas de la experiencia post-comercialización y se presentan en la tabla que sigue (véase Tabla 1).

**Tabla 1** Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con 5 mg diarios de TRAYENTA, como monoterapia o como tratamiento adicional en estudios clínicos y reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización

<b>Terminología según la clasificación por sistema y órganos del MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas a la linagliptina</b>
Infecciones e infestaciones	<b>Nasofaringitis</b> [52]
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Hipersensibilidad</b>
	<b>Angioedema</b> <sup>1</sup> [54]
	<b>Urticaria</b> <sup>1</sup> [54]
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<b>Hipoglicemia</b> (cuando se usa en combinación con metformina más sulfonilurea)
	<b>Hipertrigliceridemia</b> (cuando se usa en combinación con sulfonilurea)
	<b>Hiperlipidemia</b> (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<b>Tos</b>
Trastornos gastrointestinales	<b>Pancreatitis</b>
	<b>Estreñimiento</b> [39] (cuando se usa en combinación con insulina)
	<b>Úlceras bucales</b> <sup>1</sup> [56]
Enfermedades de piel y tejido subcutáneo	<b>Exantema</b> <sup>1</sup> [55]
	<b>Penfigoide ampolloso</b> <sup>1, 4</sup> [14]
Otras exploraciones	<b>Aumento de peso</b> (cuando se usa en combinación con pioglitazona)
	<b>Aumento de la lipasa</b> <sup>2</sup>
	<b>Aumento de la amilasa</b> <sup>3</sup>

<sup>1</sup> RAM identificada a partir de la experiencia post-comercialización

<sup>2</sup> Basado en los aumentos de lipasa > 3 veces el ULN observado en estudios clínicos [53]

<sup>3</sup> En el estudio CAROLINA que comparó la linagliptina con el fármaco comparador del activo glimepirida (ver la sección Estudios Clínicos), el análisis de laboratorio de amilasa presentó aumentos de hasta > 3 veces el ULN en el 0,99 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,54 % de los pacientes tratados con glimepirida [54].

<sup>4</sup> Ver también el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARMELINA) más adelante.

### Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) [58]

En el estudio CARMELINA, se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de linagliptina comparada con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular evidenciado por la presencia de antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida (ver la sección Ensayos clínicos). Se incluyeron en el estudio 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se agregaron al tratamiento estándar empleado para alcanzar la meta de HbA1c, según los criterios regionales, y controlar los factores de riesgo cardiovascular. Al inicio del estudio, 57% de los pacientes recibían insulina, 54% metformina y 32%, una sulfonilurea. La incidencia global de eventos adversos y eventos adversos graves en pacientes que recibieron linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio estaban en línea con el perfil de seguridad conocido anterior de linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglicémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglicemia grave fue 2,0% con linagliptina y 1,7% con placebo. Entre los pacientes que estaban recibiendo insulina al inicio del estudio, la incidencia de la hipoglicemia grave fue 4,4% con linagliptina y 4,9% con placebo.

En el período de observación total del estudio, se notificaron eventos adjudicados como pancreatitis aguda en 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y en 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

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

## **SOBREDOSIS**

### Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se realizaron en personas sanas, dosis únicas hasta de 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

### Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales de soporte, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo todo el material que no haya sido absorbido, monitoreo clínico e institución de medidas clínicas según necesidad.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de DPP-4, código ATC: A10BH05

### Modo de acción

Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5) una enzima que interviene en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón tipo 1, polipéptido insulínico dependiente de glucosa). Estas hormonas son rápidamente degradadas por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas intervienen en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se secretan en niveles basales bajos durante todo el día, que aumentan inmediatamente después de la ingesta de comida. GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis de insulina y la secreción de las células beta del páncreas en presencia de concentraciones normales y elevadas de glucosa sanguínea. Más aún la GLP-1 también reduce la excreción de glucagón en las células alfa del páncreas, lo cual conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa. Linagliptina

(TRAYENTA) se une con gran eficacia a la DPP-4 de manera reversible y esto conduce a un incremento sostenido y a una prolongación de los niveles de incretinas activas.

TRAYENTA aumenta la secreción de insulina de modo dependiente de la glucosa y disminuye la secreción de glucagón, y esto produce una mejoría global de la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad >10000 veces superior comparada con la actividad de la DPP-8 o de la DPP-9 *in vitro*. [59]

## ENSAYOS CLÍNICOS

### Linagliptina en monoterapia

La eficacia y seguridad de linagliptina como monoterapia se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. El tratamiento con 5 mg diarios de linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c (-0,69 % de cambio comparado con placebo), en pacientes con HbA1c basal de aproximadamente 8%.

Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glicemia en ayunas, (-23,3 mg/dL/-1,3 mmol/L de cambio comparado con placebo) la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0%, comparado con placebo.

La mejoría de la HbA1c no fue afectada por el género, la edad, la raza, el índice de masa corporal basal, la existencia de síndrome metabólico, o un índice estándar de resistencia insulínica, modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA-IR). El tratamiento con 5 mg diarios de linagliptina mejoró significativamente los marcadores indirectos de la función de las células beta, (incluye el HOMA: *Homeostasis Model Assessment*), el cociente proinsulina/ insulina, y las mediciones de la respuesta de las células beta a partir del test de tolerancia a las comidas en una muestra seleccionada por frecuencia. La incidencia observada de hipoglicemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. [6]

### Monoterapia con linagliptina para pacientes no aptos para recibir metformina

También se evaluó la eficacia y seguridad de la linagliptina como monoterapia en pacientes para quienes la metformina resulta inadecuada, debido a intolerancia o contraindicación, en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración, seguido por un período de extensión de seguridad de 34 semanas (en el que los pacientes que habían recibido placebo fueron tratados con glimepirida). Linagliptina proporcionó mejorías significativas de la HbA1c, (-0,60 % de cambio comparado con el placebo), desde una HbA1c media basal de 8,09 %. El cambio de HbA1c medio desde el inicio permaneció constante en el grupo tratado con linagliptina desde la semana 18 a la semana 52. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glucosa plasmática en ayunas (GPA), (-20,5 mg/dL/-1,1 mmol/L de cambio comparado con placebo), y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo. La incidencia de hipoglicemia observada en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo, y menor que la observada con glimepirida durante el período de extensión de seguridad. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos durante el período de control con placebo de 18 semanas, y los pacientes que recibieron glimepirida aumentaron de peso durante el período de extensión de seguridad. [7]

### Linagliptina como monoterapia durante 12 semanas en comparación con placebo, y datos de 26 semanas en comparación con un inhibidor de la $\alpha$ -glucosidasa (voglibosa).

También se evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina como monoterapia en pacientes japoneses en un estudio doble ciego versus placebo durante 12 semanas y voglibosa (un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa) durante 26 semanas. Linagliptina (5 mg) proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,87 % de cambio comparada con placebo) después de 12 semanas desde una HbA1c media basal de 8,0 %. Asimismo, linagliptina (5 mg) proporcionó mejorías significativamente superiores de la HbA1c comparada con voglibosa, (-0,32 % de cambio comparada con voglibosa) después de 26 semanas, a partir de una HbA1c media basal de 8,0 %. Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glicemia en ayunas, (-19,7 mg/dL/-1,1 mmol/L de cambio comparado con placebo, y 6,9 mg/dL/-0,4 mmol/L de cambio comparado con voglibosa) y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c <7,0%, comparada con placebo y con voglibosa. La incidencia observada de hipoglicemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo y a la observada con voglibosa. El peso corporal no difirió significativamente entre linagliptina (5 mg) y placebo después de 12 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con linagliptina (5 mg), mostraron una pequeña disminución

media versus basal del peso corporal (-0,16 kg) después de 26 semanas, comparada con una disminución media significativa del peso corporal en los pacientes tratados con voglibosa (-1,04 kg). [8]

### **Linagliptina adicional al tratamiento con metformina**

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,64% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8 %.

Linagliptina también mostró mejoría significativa de la glicemia en ayunas, (-21,1 mg/dL/-1,2 mmol/L), la glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas por -67,1 mg/dL (-3,7 mmol/L) comparado con placebo, y una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de <7,0% (28,3% con linagliptina versus 11,4% con placebo). La incidencia observada de hipoglicemia en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. [5]

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina se evaluó en un estudio factorial de tratamiento inicial comparativo con placebo de 24 semanas de duración. La linagliptina (2,5 mg dos veces por día) en combinación con metformina (500 mg ó 1000 mg dos veces por día) produjo mejoras significativas en los parámetros glicémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias (HbA1c media basal 8,65%).

La diferencia media de HbA1c entre el tratamiento combinado de linagliptina y metformina en comparación con la monoterapia con metformina desde el inicio hasta la semana 24 (extrapolación de la última observación [LOCF]) fue -0,51% (IC del 95% -0,73, -0,30;  $p < 0,0001$ ) para el tratamiento con 2,5 mg de linagliptina + 1000 mg de metformina dos veces por día en comparación con 1000 mg de metformina dos veces por día, -0,58% (IC del 95% -0,79; -0,36;  $p < 0,0001$ ) para el tratamiento con 2,5 mg de linagliptina + 500 mg de metformina dos veces por día en comparación con 500 mg de metformina dos veces por día. La media de cambio de HbA1c corregida por placebo desde el inicio para el tratamiento con 2,5 mg de linagliptina + 1000 mg de metformina dos veces por día fue 1,71% lo que permitió el control de HbA1c (< 7%) en 53,6% de los pacientes (en comparación con 30,7% de los pacientes en monoterapia con 1000 mg de metformina dos veces por día). La disminución media de HbA1c desde el inicio fue generalmente mayor en los pacientes con valores basales más elevados de HbA1c. El efecto sobre los lípidos plasmáticos generalmente fue neutro. La disminución de peso con la combinación de linagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina como monoterapia o con placebo; no hubo cambios desde el inicio para los pacientes que recibieron linagliptina como monoterapia. La incidencia de la hipoglicemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (placebo 1,4%; linagliptina 5 mg 0%; metformina 2,1%, y linagliptina 2,5 mg en combinación con metformina dos veces por día 1,4%).

Asimismo, este estudio incluyó pacientes ( $n = 66$ ) con hiperglicemia más grave (HbA1c basal  $\geq 11\%$ ) tratados con linagliptina 2,5 mg y metformina 1000 mg en un estudio abierto, dos veces por día. En este grupo de pacientes, la HbA1c basal media fue 11,8% y la GPA media fue 261,8 mg/dL/14,5 mmol/L. Se observó una disminución media desde los valores basales de -3,74% en la HbA1c ( $n = 48$ ) y de -81,2 mg/dL/-4,5 mmol/L en 1 GPA ( $n = 41$ ) en los pacientes que completaron el período de estudio de 24 semanas sin terapia de rescate. En el análisis LOCF que incluyó a todos los pacientes con mediciones del criterio de valoración primario ( $n = 65$ ) en la última observación sin terapia de rescate los cambios desde los valores basales fueron -3,19% para la HbA1c y de -73,6 mg/dL/-4,1 mmol/L para la GPA. [45]

La eficacia y seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces por día en comparación con linagliptina 5 mg una vez por día en combinación con metformina en pacientes con control glicémico insuficiente con monoterapia con metformina se evaluó en un estudio a doble ciego comparativo con placebo de 12 semanas de duración. La linagliptina (2,5 mg dos veces por día y 5 mg una vez por día) combinada con metformina produjo mejoras significativas en los parámetros glicémicos en comparación con placebo. La linagliptina 5 mg una vez por día y 2,5 mg dos veces por día produjo disminuciones significativas y comparables de la HbA1c (IC: -0,07; 0,19) de -0,80% (a partir del valor basal de 7,98%), y de -0,74 (a partir del valor basal de 7,96%) en comparación con placebo. La incidencia de hipoglicemia observada en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. [47]



**Linagliptina adicional al tratamiento con sulfonilurea**

La eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con una sulfonilurea se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo de 18 semanas de duración. Linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,47% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,6%. Linagliptina también mostró mejorías significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0%. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. [9]

**Linagliptina como tratamiento suplementario de insulina**

La eficacia y la seguridad de la administración concomitante de linagliptina 5 mg con el tratamiento con insulina sola o en combinación con metformina y/o pioglitazona se ha evaluado en un estudio doble ciego comparado con placebo de 24 semanas de duración.

La diferencia media entre los valores basales y los de la semana 24 (LOCF) de HbA1c para el tratamiento con linagliptina en comparación con placebo fue -0,65% (IC de 95% -0,74; -0,55;  $p < 0,0001$ ) a partir de un valor basal de HbA1c de 8,3%. Las reducciones promedio a partir de los valores basales de HbA1c en general fueron mayores en los pacientes con valores basales de HbA1c más elevados. Para la linagliptina, el cambio promedio de HbA1c a partir de los valores basales se observó desde la semana 12 hasta la semana 24. La linagliptina también produjo mejoras significativas en los valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de -11,25 mg/dL/-0,62 mmol/L (IC del 95% -16,14, -6,36;  $p < 0,0001$ ) en comparación con placebo, y un porcentaje más elevado de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c de < 7,0% en comparación con placebo, lo que se logró con una dosis estable de insulina. Luego de 24 semanas de tratamiento, la dosis diaria promedio de insulina al inicio fue 42 unidades en los pacientes tratados con insulina y 40 unidades en los pacientes que recibieron placebo. El cambio promedio en la dosis diaria de insulina desde el inicio hasta la semana 24 fue 1,3 UI en el grupo placebo y 0,6 UI en el grupo linagliptina. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el peso corporal. El efecto sobre los lípidos plasmáticos fue neutral. La incidencia de la hipoglicemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (22,2% para linagliptina y 21,2% para placebo). [10]

**Linagliptina en adición a una combinación de metformina y sulfonilurea**

Se realizó un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg de linagliptina en comparación con placebo en pacientes insuficientemente tratados con una combinación de metformina y una sulfonilurea. La linagliptina proporcionó una mejoría significativa de la HbA1c, (-0,62% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,14%.

La linagliptina también mostró mejoras significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0 y también de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-12,7 mg/dL/-0,7 mmol/L), comparada con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. [3]

**Linagliptina en adición a una combinación de metformina y empagliflozina**

En pacientes que no estaban bien controlados con metformina y empagliflozina [10 mg (n=247) ó 25 mg (n=217)], el tratamiento de adición de 5 mg de linagliptina durante 24 semanas se redujo la HbA1c media ajustada con respecto a los valores de referencia, respectivamente, en -0,53% (diferencia significativa con respecto a la adición de placebo: -0,32%; IC del 95%: -0,25; -0,13) y -0,58% (diferencia significativa con la adición de placebo: 0,47%; IC del 95%: -0,66; -0,28). Una proporción mayor de pacientes con una HbA1c inicial  $\geq 7,0\%$ , tratados con linagliptina 5mg, alcanzó la meta de ese parámetro (< 7%) en comparación con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo [12].

En subgrupos pre-especificados de pacientes con HbA1c inicial de 8,5% o más (metformina más empagliflozina; 10 mg: n=66; 25 mg: n=42), la reducción media ajustada de ese valor desde el inicio hasta la semana 24, con la adición de linagliptina 5 mg fue, para ambas dosis de -0,97% (p de la diferencia con la adición de placebo =0,0875) y -1,16% (p de la diferencia con la adición de placebo = 0,0046), respectivamente. [12]

**Linagliptina como tratamiento inicial combinado con pioglitazona**

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas en el cual se inició el tratamiento con 5 mg de linagliptina en combinación con 30 mg de pioglitazona dicho tratamiento inicial con ambos fármacos proporcionó mejorías significativas de la HbA1c comparado con pioglitazona y placebo (-0,51 %), a partir de una HbA1c media basal de 8,6 %. La combinación inicial de linagliptina y pioglitazona también mostró mejorías significativas de la glicemia en ayunas (-14,2 mg/dL/-0,8 mmol/L de cambio comparado con placebo), y una mayor proporción de pacientes tendieron a alcanzar la meta de HbA1c (<7%), y una reducción de la HbA1c  $\geq 0,5\%$ . El peso corporal aumentó de manera significativa con el tratamiento inicial con linagliptina en combinación con pioglitazona, que con pioglitazona y placebo (1,1 kg). [4]

#### **Linagliptina como tratamiento complementario de una combinación de metformina y pioglitazona**

Se realizó un estudio comparativo con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de 5 mg de linagliptina en comparación con placebo en pacientes insuficientemente tratados con una combinación de metformina y pioglitazona. La linagliptina proporcionó una mejora significativa de la HbA1c, (-0,57% de cambio comparada con placebo) a partir de una HbA1c media basal de 8,42%.

La linagliptina también mostró mejoras significativas en pacientes que alcanzaron la meta de HbA1c de < 7,0 y también de glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-10,4 mg/dL/-0,6 mmol/L), comparada con placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. [60]

#### **Datos de 24 meses con linagliptina adicional a metformina, en comparación con glimepirida**

En un estudio que comparó la eficacia y seguridad de la adición de 5 mg de linagliptina o glimepirida (una sulfonilurea) en pacientes con control glicémico inadecuado bajo tratamiento con metformina como monoterapia, linagliptina fue similar a glimepirida para reducir la HbA1c, con una diferencia media de la HbA1c entre tratamientos desde el nivel basal hasta las 104 semanas de +0,20% para linagliptina comparada con glimepirida.

En este estudio, el cociente entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mostró una mejoría estadísticamente significativa con linagliptina comparada con glimepirida. La incidencia de hipoglicemia en el grupo tratado con linagliptina (7,5 %) fue significativamente menor que en el grupo tratado con glimepirida (36,1 %). Los pacientes tratados con linagliptina, mostraron una significativa disminución media versus el valor basal del peso corporal comparado con una ganancia ponderal significativa en los pacientes tratados con glimepirida (-1,39 vs. +1,29 kg). [25]

#### **Linagliptina como tratamiento suplementario en pacientes con alteraciones renales graves, datos comparativos con placebo de 12 semanas (tratamiento de base sin modificaciones) y período de extensión comparativo con placebo de 40 semanas (tratamiento de base con ajuste de la dosis)**

También se evaluó la eficacia y seguridad de la linagliptina en DM2 en pacientes con alteraciones renales graves en un estudio a doble ciego comparado con placebo de 12 semanas de duración, durante el cual los tratamientos de base de control glicémico se mantuvieron sin modificaciones. Los pacientes recibían una variedad de tratamientos de base que incluían insulina, sulfonilurea, glinidas y pioglitazona. El estudio incluyó un período de seguimiento de 40 semanas durante el cual se permitió el ajuste de las dosis de la terapia antidiabética de base.

La linagliptina produjo mejoras significativas de la HbA1c (-0,59% de cambio comparado con placebo) a partir de la HbA1c basal media de 8,2%. Una mayor proporción de pacientes alcanzó la meta de HbA1c de < 7,0%, comparado con placebo. La diferencia de HbA1c observada en comparación con placebo fue de -0,72% después de 52 semanas.

El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. La incidencia de hipoglicemia observada en los pacientes tratados con linagliptina fue mayor que la observada con placebo debido a un aumento en los episodios hipoglicémicos asintomáticos, lo cual puede atribuirse a las terapias antidiabéticas de base (insulina y sulfonilurea o glinidas). No se observaron diferencias entre los grupos en los episodios hipoglicémicos graves. [61]

**Linagliptina como tratamiento suplementario en los pacientes de edad avanzada (edad  $\geq$  70 años) con diabetes tipo 2**

La eficacia y la seguridad de la linagliptina en los pacientes de edad avanzada (edad  $\geq$  70 años) con diabetes tipo 2 han sido evaluadas en un estudio de diseño doble ciego frente a un placebo a lo largo de un período de 24 semanas. Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de medicamento antidiabético de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, luego de las cuales se permitieron ajustes. La linagliptina permitió lograr mejoras significativas en los valores de HbA1c, de -0,64 % (IC del 95% -0,81, -0,48;  $p < 0,0001$ ) en comparación con el placebo al cabo de 24 semanas, respecto de un valor basal medio de HbA1c de 7,8%. La linagliptina también evidenció mejoras significativas en los valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA), de -20,7 mg/dl (IC del 95% -30,2, -11,2;  $p < 0,0001$ ) en comparación con el placebo (-1,1 mmol/L). El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. Las tasas de hipoglicemia también fueron comparables en una base de insulina con o sin metformina (13 de 35 pacientes, 37,1% tratados con linagliptina y 6 de 15 pacientes, 40% tratados con placebo). Sin embargo, con una base de sulfonilurea con o sin metformina, se reportó hipoglicemia en proporciones más altas de pacientes tratados con linagliptina (24 de 82 pacientes, 29,3%) comparado con placebo (7 de 42 pacientes, 16,7%). No hubo ninguna diferencia entre los grupos en lo que respecta a los eventos de hipoglicemia grave. [11;48].

**Linagliptina como tratamiento suplementario de un tratamiento antidiabético oral preexistente, a lo largo de 52 semanas, en pacientes japoneses con diabetes tipo 2**

La seguridad y la eficacia de la linagliptina fueron evaluadas en un estudio de diseño abierto, de grupos paralelos, en sujetos japoneses con DM2 insuficientemente tratados con un antidiabético oral (biguanida, glinida, glitazona, sulfonilurea [SU] o un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa [A-GI]).

La linagliptina brindó mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c y la GPA respecto del nivel basal en la semana 52 para todos los grupos de tratamiento de base), de un valor medio basal previo de HbA1c de 7,98 %. Las reducciones se ubicaron en el rango de -0,91% a -0,70%. La mejoría observada fue del -0,88% en el grupo de biguanida y linagliptina; -0,73% en el grupo de glinida y linagliptina, -0,79% en el grupo de glitazona y linagliptina; -0,70% en el grupo de sulfonilurea y linagliptina; y -0,91% en el grupo de inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa y linagliptina. Para la GPA, las reducciones se ubicaron en el rango de entre -12,6 mg/dL/-0,7 mmol/L y -6,0 mg/dL/-0,3 mmol/L. La reducción observada fue -12,6 mg/dL/-0,7 mmol/L en el grupo de biguanida y linagliptina; -9,1 mg/dL/-0,5 mmol/L en el grupo de glinida y linagliptina, -9,8 mg/dL/-0,5 mmol/L en el grupo de glitazona y linagliptina; -6,7 mg/dL/-0,4 mmol/L en el grupo de sulfonilurea y linagliptina; y -6,0 mg/dL/-0,3 mmol/L en el grupo de inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa y linagliptina. En lo que respecta al peso corporal, los cambios entre el nivel basal y la semana 52 no difirieron significativamente para ninguno de los grupos de tratamiento de base.

La linagliptina fue similar a la metformina, sumada a un tratamiento de base con una sulfonilurea, en lo que respecta a la reducción de la HbA1c, con un valor medio de diferencia entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y las 52 semanas para la linagliptina en comparación con la metformina de + 0,18%.

La linagliptina fue similar a la metformina, sumada a un tratamiento de base con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, en lo que respecta a la reducción de la HbA1c, con un valor medio de diferencia entre los tratamientos en términos de HbA1c entre el nivel basal y las 52 semanas para la linagliptina en comparación con la metformina de + 0,09%.

Los eventos de hipoglicemia fueron informados infrecuentemente en todos los grupos (5,8%) excepto en el caso de los pacientes que recibían tratamiento de base con una sulfonilurea, y en todos los casos fueron de intensidad leve. La incidencia observada de hipoglicemia se observó principalmente cuando la linagliptina se usó con una sulfonilurea (81%); sin embargo, la frecuencia fue comparable a la observada para la metformina sumada a un régimen de base de una sulfonilurea. [62]

**Linagliptina y combinación inicial de linagliptina y metformina en pacientes con diagnóstico reciente, sin tratamiento previo, con hiperglicemia marcada:**

La eficacia y la seguridad de la combinación inicial de linagliptina 5 mg una vez al día y metformina dos veces al día (con ajuste ascendente de dosis durante las primeras 6 semanas a 1500 mg ó 2000 mg/d) en comparación con linagliptina 5 mg una vez al día fue evaluada en un estudio de 24 semanas de duración en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 y sin tratamiento previo que presentaban hiperglicemia marcada (valor basal de HbA1c de 8,5–12,0%). Luego de 24 semanas, tanto la monoterapia con linagliptina como la combinación inicial de linagliptina y metformina redujeron significativamente los niveles de HbA1c a razón de –2,0% y –2,8% respectivamente, respecto de un valor inicial de HbA1c de 9,9% y 9,8% respectivamente. La diferencia entre los tratamientos observada, de –0,8% (IC 95%: –1,1 a –0,5), indicó la superioridad de la combinación inicial frente a la monoterapia ( $p < 0,0001$ ). Es de destacar que el 40% y el 61% de los pacientes de las ramas de monoterapia y de la combinación, alcanzaron niveles de HbA1c  $< 7,0\%$ . [63]

#### **Estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) [58]**

CARMELINA fue un estudio aleatorizado realizado sobre 6979 pacientes con diabetes tipo 2, con riesgo cardiovascular elevado, evidenciado por la presencia de antecedentes de enfermedad renal o macrovascular establecida, que habían recibido 5 mg de linagliptina (3494) o placebo (3485) agregados al tratamiento protocolar regionalmente establecido para lograr los objetivos de HbA1c, para controlar los factores de riesgo cardiovascular y la enfermedad renal. La población del estudio incluyó 1211 (17,4%) pacientes  $\geq 75$  años de edad y 4348 (62,3%) pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 19% de la población tenía una TFGe  $\geq 45$  y  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% de la población tenía una TFGe  $\geq 30$  y  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y 15% tenía una TFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La HbA1c media al inicio del estudio fue del 8,0%.

El estudio estuvo diseñado para demostrar la no inferioridad en función del criterio de valoración cardiovascular primario, que era un compuesto de la primera aparición de: o bien muerte cardiovascular, o un infarto de miocardio no mortal (IM), o un accidente cerebrovascular no fatal (3P-MACE). El criterio de valoración compuesto renal se definió como muerte renal o enfermedad renal en etapa terminal sostenida, o disminución sostenida del 40% o más en la TFGe.

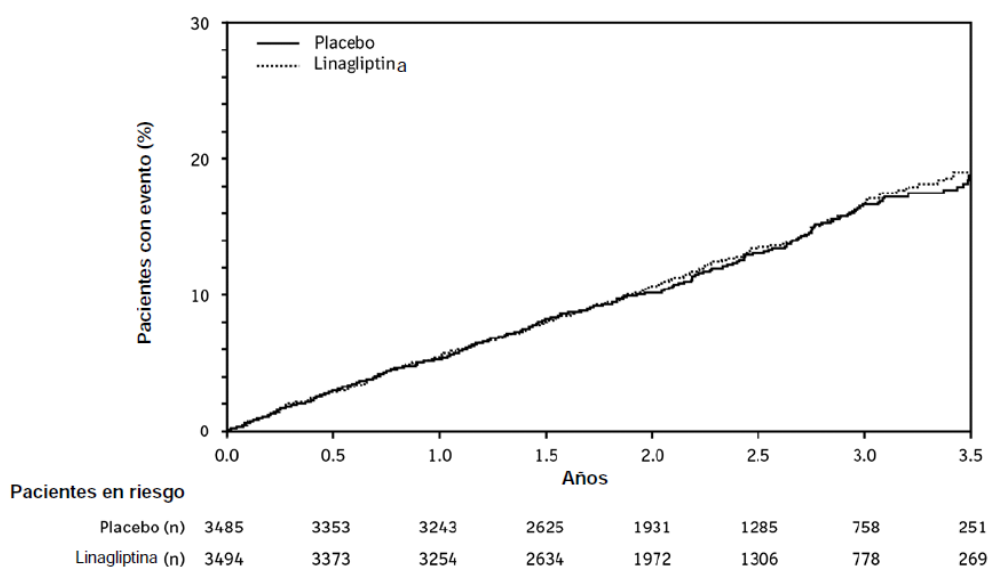
Después de un seguimiento de 2,2 años (mediana), la linagliptina, agregada al tratamiento estándar, no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares graves o eventos de desenlace renal (Tabla 1 y Figura 1). No hubo un aumento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que fue un criterio de valoración adjudicado adicional observado, en comparación con el tratamiento estándar sin linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

**Tabla 1 . Eventos adversos graves cardiovasculares (MACE) y eventos de desenlace renal estratificados por grupo de tratamiento en el estudio CARMELINA**

	<b><u>Linagliptina 5 mg</u></b>		<b><u>Placebo</u></b>		<b><u>Razón de riesgos instantáneos</u></b>
	<b><u>Cantidad de sujetos %</u></b>	<b><u>Tasa de incidencia por cada 1000 pacientes-años</u></b>	<b><u>Cantidad de sujetos (%)</u></b>	<b><u>Tasa de incidencia por cada 1000 pacientes-años</u></b>	<b><u>(IC del 95%)</u></b>
<b><u>Cantidad de pacientes</u></b>	<b><u>3494</u></b>		<b><u>3485</u></b>		
<b><u>Compuesto cardiovascular primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal)</u></b>	<b><u>434 (12.4)</u></b>	<b><u>57.7</u></b>	<b><u>420 (12.1)</u></b>	<b><u>56.3</u></b>	<b><u>1.02 (0.89, 1.17)**</u></b>
<b><u>Compuesto renal secundario (muerte renal, enfermedad renal terminal, disminución sostenida del 40% de la TFGe)</u></b>	<b><u>327 (9.4)</u></b>	<b><u>48.9</u></b>	<b><u>306 (8.8)</u></b>	<b><u>46.6</u></b>	<b><u>1.04 (0.89, 1.22)</u></b>

\*\* Prueba de no inferioridad para demostrar que el límite superior del IC del 95% para la razón de riesgos instantáneos es menor a 1.3

**Figura 1** **Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un componente el 3P-MACE en el estudio CARMELINA**



**Tabla 2** **Hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad estratificados por grupo de tratamiento, en el estudio CARMELINA**

	<b><u>Linagliptina 5 mg</u></b>	<b><u>Placebo</u></b>	<b><u>Razón de riesgos instantáneos</u></b>
--	---------------------------------	-----------------------	---

	<u>Cantidad de sujetos (%)</u>	<u>Tasa de incidencia por cada 1000 pacientes-años</u>	<u>Cantidad de sujetos (%)</u>	<u>Tasa de incidencia por cada 1000 pacientes-años</u>	<u>(IC del 95%)</u>
Cantidad de pacientes	3494		3485		
Mortalidad por todas las causas	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
Muerte cardiovascular	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)

En los análisis de progresión de la albuminuria (cambio de normoalbuminuria a micro o macroalbuminuria, o de microalbuminuria a macroalbuminuria), la razón de riesgos instantáneos estimada para la linagliptina, en comparación con placebo, fue 0,86 (IC del 95%: 0,78 a 0,95). El criterio de valoración microvascular se definió como el compuesto de muerte renal, enfermedad renal crónica sostenida, reducción sostenida  $\geq 50$  % de la TFGe, progresión de la albuminuria, tratamiento de la retinopatía diabética con fotocoagulación retineana o inyecciones intravítreas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, hemorragia vítrea o ceguera provocada por la diabetes. La razón de riesgos instantáneos estimada para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración microvascular compuesto fue 0,86 (IC del 95 %: 0,78; 0,95) para la linagliptina, comparada con el placebo, y se debió principalmente a la progresión de la albuminuria.

#### **Estudio de seguridad cardiovascular con linagliptina (CAROLINA) [54]**

CAROLINA fue un estudio aleatorizado realizado con 6033 pacientes con diabetes tipo 2 de poco tiempo de evolución y con riesgo cardiovascular elevado o complicaciones establecidas, que habían recibido 5 mg de linagliptina (3023) o glimepirida 1 – 4 mg (3010) agregados al tratamiento estándar (que incluyó un tratamiento de base con metformina en el 83 % de los pacientes) para lograr los objetivos de HbA<sub>1c</sub> y controlar los factores de riesgo CV. La edad media de la población del estudio era 64 años e incluyó 2030 (34 %) pacientes  $\geq 70$  años de edad. La población del estudio incluyó 2089 (35 %) pacientes con enfermedad cardiovascular y 1130 (19 %) pacientes con insuficiencia renal con una TFGe basal  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La HbA<sub>1c</sub> media basal fue del 7,15 %.

El estudio estuvo diseñado para demostrar la no inferioridad en función del criterio de valoración cardiovascular primario, que era un compuesto de la primera aparición de muerte por evento cardiovascular, un infarto de miocardio no mortal (IM), o un accidente cerebrovascular no fatal (3P-MACE).

Después de un seguimiento de 6,25 años (mediana), la linagliptina no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares graves (Tabla 3) comparada con la glimepirida. Los resultados fueron consistentes para los pacientes tratados con o sin metformina.

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

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1 – 4 mg)		HR
	Cantidad de sujetos (%)	Tasa de incidencia por cada 1000 pacientes-año	Cantidad de sujetos (%)	Tasa de incidencia por cada 1000 pacientes-año	(IC del 95%)
Cantidad de pacientes	3023		3010		
Compuesto CV primario (muerte por evento cardiovascular, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84 – 1,14)**

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

El compuesto de viabilidad del tratamiento, un criterio de valoración secundario, se definió como la proporción de pacientes sometidos al tratamiento del estudio luego del período de ajuste inicial (16 semanas) que mantienen el control glicémico ( $HbA_{1c} \leq 7,0 \%$ ) en la visita final sin necesidad de tratamiento adicional con fármacos antidiabéticos (medicación de rescate), sin ningún episodio de hipoglicemia moderado (sintomático con un valor de glucosa  $\leq 70$  mg/dl) o grave (que requiere asistencia) y sin un incremento de peso  $> 2 \%$ . Una cantidad más elevada de pacientes en tratamiento con linagliptina (481; 16 %) alcanzó este criterio de valoración secundario en comparación con glimepirida (305; 10,2 %).

Para todo el período de tratamiento (mediana de tiempo en tratamiento de 5,9 años), la tasa de pacientes con hipoglicemia moderada o grave fue de 6,5 % con linagliptina frente a 30,9 % con glimepirida, el 0,3 % de los pacientes experimentó hipoglicemia grave con linagliptina versus el 2,2 % con glimepirida.

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de linagliptina ha sido extensamente estudiada en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos y pacientes, linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{max}$  mediana) de 1,5 horas después de la dosis. [64]

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina declinan de manera al menos bifásica, con una prolongada vida media terminal (más de 100 horas), que se relaciona principalmente con la unión estrecha y saturable de linagliptina con la DPP-4, y que no contribuye a la acumulación del fármaco. La vida media eficaz para la acumulación de linagliptina, después de la administración oral de varias dosis de 5 mg, es aproximadamente de 12 horas [65]. Después de la administración de 5 mg de linagliptina una vez por día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan con la tercera dosis. El ABC plasmática de linagliptina aumentó aproximadamente 33% después de administrar 5 mg en estado de equilibrio, en comparación con la primera dosis [66]. Los coeficientes de variación intra e interindividual para el ABC de linagliptina fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente) [64]. El ABC plasmática de linagliptina aumentó en una proporción menor que la dosis. En general, la farmacocinética de linagliptina fue similar en individuos sanos a la de pacientes con diabetes tipo 2.

### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es aproximadamente 30% [67]. Debido a que la administración concomitante de comidas con alto contenido graso y linagliptina no causó efectos clínicos relevantes sobre su farmacocinética, la misma puede administrarse con o sin alimentos. Estudios *in vitro* indican que linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P y del CYP3A4. Ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína P y del CYP3A4, elevó al doble la exposición (ABC) y la coadministración múltiple de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la P-gp y del CYP3A

dió lugar a una disminución aproximada del 40% del ABC de linagliptina en estado de equilibrio, presumiblemente por aumento/disminución de la biodisponibilidad de linagliptina por inhibición/inducción de la glicoproteína P. [31;32]

#### *Distribución*

Como resultado de la unión a los tejidos, la media del volumen de distribución aparente en estado de equilibrio después de administrar una dosis intravenosa única de 5 mg de linagliptina a individuos sanos, es de aproximadamente 1.110 litros, lo cual indica que linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos [67]. La unión de linagliptina con las proteínas plasmáticas depende de su concentración: disminuye desde alrededor del 99% a 1 nmol/L al 75-89% a  $\geq 30$  nmol/L, lo cual refleja saturación de la unión a la DPP-4 con concentraciones crecientes de linagliptina. En concentraciones elevadas, donde la DPP-4 está enteramente saturada, entre el 70 y el 80% de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas distintas de la DPP-4, de ahí que entre el 30 y el 20% no estuviera unida en el plasma.

#### *Biotransformación*

Después de administrar una dosis oral de 10 mg de [ $^{14}$ C] linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excretó en la orina. El metabolismo desempeña una función subordinada en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal que resultó farmacológicamente inactivo, con una exposición relativa a linagliptina del 13,3% en estado de equilibrio, por lo cual no contribuye a la actividad inhibitoria de linagliptina sobre la DPP-4. [40;68]

#### *Excreción*

Después de la administración de una dosis oral de [ $^{14}$ C] linagliptina a individuos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó por las heces (80%) o la orina (5%) en los 4 días posteriores a la administración de la dosis [68]. La depuración renal en estado de equilibrio fue alrededor de 70 mL/min [40].

### **Poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia renal*

Se llevó a cabo un estudio con dosis múltiples, abierto, para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal crónica, comparados con individuos sanos como control. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada según la depuración de creatinina como leve (50 a  $<80$  mL/min), moderada (30 a  $<50$  mL/min y grave ( $<30$  mL/min), además de los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis. Además, los pacientes con DM2 y disfunción renal grave ( $<30$  mL/min) fueron comparados con los pacientes con DM2 y función renal normal. Se determinó la depuración de creatinina en orina de 24 horas o se estimó a partir de la creatinina sérica sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = [140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0,85 \text{ para pacientes mujeres} \} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}].$$

En estado de equilibrio, la exposición a linagliptina fue comparable en los pacientes con alteraciones renales leves y los individuos sanos. Se observó un moderado incremento de la exposición (alrededor de 1,7 veces) en los pacientes con alteración renal moderada, en comparación con los controles. La exposición en los pacientes con DM2 e insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces comparados con los pacientes con DM2 con función renal normal. El ABC previsto de linagliptina en estado de equilibrio en pacientes con enfermedad renal terminal indicó una exposición comparable a la observada en pacientes con alteraciones renales moderadas a graves. Además, no se prevé que linagliptina sea eliminada en grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Además, la insuficiencia renal leve no tuvo efecto sobre la farmacocinética de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 como lo indican los análisis farmacocinéticos en la población. [22;26]

#### *Insuficiencia hepática*



En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), las ABC y la  $C_{\text{máx}}$  medias de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos comparables, después de la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina. No es necesario ajustar la dosis de linagliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. [27]

#### *Índice de masa corporal (IMC)*

No se requiere ajustar la dosis con base en el índice de masa corporal. El índice de masa corporal no tuvo efecto clínicamente relevante con respecto a la farmacocinética de linagliptina sobre la base de un análisis farmacocinético de la población de los estudios en Fase I y Fase II. [22-24]

#### *Género*

No se requiere ajustar la dosis con base en el género. El género no tuvo efecto clínicamente relevante con respecto a la farmacocinética de linagliptina sobre la base de un análisis farmacocinético de los datos de la población de los estudios en Fase I y Fase II. [22-24]

#### *Población de edad avanzada*

No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad avanzada, dado que la edad no tiene un impacto de interés clínico respecto de la farmacocinética de linagliptina con base en un análisis de los datos farmacocinéticos de Fase I y Fase II. Las personas de edad avanzada (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de las personas más jóvenes. [22-24]

#### *Población pediátrica*

Aún no se han llevado a cabo estudios sobre farmacocinética con linagliptina en pacientes pediátricos.

#### *Raza*

No se requiere ajustar la dosis debido a la raza. La raza no tuvo efectos manifiestos sobre las concentraciones plasmáticas de linagliptina con base en un análisis combinado de los datos farmacocinéticos disponibles, que incluyeron pacientes de origen caucásico, hispano, afroamericano y asiático. Además, se observó que las características farmacocinéticas de linagliptina fueron similares en estudios especiales de Fase I realizados en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos y en pacientes afroamericanos con diabetes tipo 2. [22-24;40;69-71]

## **TOXICOLOGÍA**

#### *Carcinogenicidad*

Se realizó un estudio de dos años sobre carcinogenicidad en ratas machos y hembras tratadas con dosis orales de 6, 18 y 60 mg/kg/día de linagliptina. No hubo aumento en la incidencia de tumores en ninguno de los órganos hasta la dosis de 60 mg/kg/día. Esta dosis lleva a una exposición aproximadamente 418 veces mayor que la exposición humana alcanzada con la dosis diaria máxima recomendada para los seres humanos adultos (MRHD por sus siglas en inglés) de 5 mg/día, con base en las ABC comparativas. Se realizó también un estudio a dos años sobre carcinogenicidad en ratones machos y hembras tratados con dosis orales de 8, 25 y 80 mg/kg/día. No hubo evidencia de posible carcinogenicidad hasta con 80 mg/kg/día, aproximadamente 242 veces la exposición de la MRHD. [72;73]

#### *Genotoxicidad*

Linagliptina no causó mutagénesis o clastogénesis con o sin activación metabólica con el método de mutagénesis bacteriana de Ames, en la prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos, ni tampoco en la prueba del micronúcleo *in vivo*. [74-76]

#### *Toxicidad reproductiva*

En los estudios sobre fertilidad en ratas tratadas mediante sonda nasogástrica con dosis de 10, 30 y 240 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 4 semanas antes y durante el apareamiento; las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de gestación. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario temprano, el apareamiento, ni la fertilidad y se

obtuvieron crías vivas hasta con la dosis más elevada de 240 mg/kg/día (alrededor de 943 veces superior a la exposición humana, con base en la MRHD de 5 mg/día, según las ABC comparativas).

En los estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, linagliptina no mostró ser teratogénica en dosis hasta de 240 mg/kg/día inclusive (943 x MRHD) en la rata y de 150 mg/kg/día (1943 x MRHD) en el conejo.

Se obtuvo un NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) de 30 mg/kg/día (49 x MRHD) y de 25 mg/kg/día (78 x MRHD) para toxicidad embriofetal en los estudios de toxicidad realizados en ratas y conejos, respectivamente. [16-20]

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein. Alemania**

## REFERENCIAS

1. Forst, T., *et al.*, A randomised, double-blind, placebo-controlled, five parallel groups study investigating the efficacy and safety of BI 1356 (1 mg, 5 mg and 10 mg administered orally once daily) over 12 weeks as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite metformin therapy, including an open-label glimepiride treatment arm (1218.6).(U08-1056-03)
2. Jelaska, A., M. Sinsha, and J. Newmann, A randomized, double-blind, placebo-controlled, five parallel group study investigating the efficacy and safety of BI 1356 BS (0.5 mg, 2.5 mg and 5.0 mg administered orally once daily) over 12 weeks in drug naive and treated patients with Type 2 diabetes with insufficient glycemic control (study includes an open-label metformin treatment arm) (1218.5).(U08-3761-02)
3. Owens, D.R., *et al.*, A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally, once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite therapy of metformin in combination with a sulphonylurea (1218.18).(U09-2458-02)
4. Gomis, R., *et al.*, A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group 24 week study to assess the efficacy and safety of BI 1356 (5 mg) in combination with 30 mg pioglitazone (both administered orally once daily), compared to 30 mg pioglitazone plus placebo in d.. (1218.15).(U09-2519-01)
5. Tamminen, I., *et al.*, A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy (1218.17).(U09-2533-02)
6. Zander, K., *et al.*, A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks, in drug naive or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient glycae (1218.16).(U10-1103-03)
7. Harper, R. and R. Toorawa, A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg), administered orally once daily for 18 weeks followed by a 34 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) in type 2 diabetic patients (1218.50).(U10-1277-02)
8. Kawamori, K., *et al.*, A double-blind phase III study to evaluate the efficacy of BI 1356 5 mg and 10 mg vs. placebo for 12 weeks and vs. voglibose 0.6 mg for 26 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control, followed by an extension study to 52 weeks to evaluate long-term safety (1218.23).(U10-1466-01)
9. Arvey, L., *et al.*, A Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 18 weeks in Type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control (HbA1c 7.0-10 percent) despite background (1218.35).(U10-3206-01)
10. Pinnetti, *et al.*, A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least

- 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy. (1218.36 interim).(U11-2286-01)
11. *Clinical Overview: Linagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.*(U12-1012-01)
  12. Nordaby, M., *A phase III, randomised, double-blind, parallel group study to evaluate efficacy and safety of linagliptin 5 mg compared to placebo, administered as oral fixed dose combinations with empagliflozin 10 mg or 25 mg for 24 weeks, in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control after 16 weeks treatment with empagliflozin 10 mg or 25 mg once daily on metformin background therapy.*(c02714511-01)
  13. Schlosser, A., *et al.*, *A 78 week open label extension to trials assessing the safety and efficacy of BI 1356 (5 mg) as monotherapy or in combination with other antidiabetic medications in type 2 diabetic patients (interim)* (1218.40).(U10-1468-01)
  14. Shivkar, Y., *clinical-overview-statement\_BULLOUS PEMPFIGOID\_Trajenta Glyxambi and Jentaduo\_Cover page.*(c14089643)
  15. Bader, R., G. Benirschke, and B.B. Viertel, *Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration - Non GLP.*(U05-2124)
  16. Benirschke, G., *et al.*, *BI 1356 BS: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration.*(U05-2449)
  17. Bader, R., *et al.*, *BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration.*(U06-1200)
  18. Benirschke, G., *et al.*, *BI 1356 BS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration.*(U06-1637)
  19. Bader, R., G. Benirschke, and B.B. Viertel, *Study of fertility and early development to implantations in rats by oral administration, gavage.*(U06-2047)
  20. Schreiner, G., *et al.*, *BI 1356 BS: Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats by oral administration, gavage.*(U07-1558)
  21. Binder, R., F. Runge, and S. Blech, *Metabolite pattern and excretion of [14C]BI 1356 in milk after oral administration to lactating rats.*(U08-1929-01)
  22. Retlich, S., *et al.*, *Population pharmacokinetic analysis to investigate the impact of covariates on the pharmacokinetics of BI 1356 using combined data of studies 1218.2, 1218.3, 1218.5 and 1218.6.* (U10-1535-01)
  23. *Linagliptin, Summary of Clinical Efficacy.*(U10-1864-01)
  24. *Linagliptin, Summary of Clinical Safety.*(U10-1864-01)
  25. Uhlig-Laske, B., . and *et al.*, *A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaem* (1218.20).(U11-1485-03)
  26. Halabi, A., *et al.*, *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of single and multiple 5 mg doses of BI 1356 tablets in patients with different degrees of renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open, parallel-group trial* (1218.26).(U10-1467-02)
  27. Ring, A., *et al.*, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 1356 5 mg once daily in male and female subjects with different degrees of liver impairment (Child Pugh classification A-C) as compared to male and female healthy subjects (a non-blinded, parallel group study of phase I)* (1218.27).(U10-1219-01)
  28. Graefe-Mody, E.U., *et al.*, *Bioavailability of both BI 1356 BS and metformin after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 BS 10 mg daily alone and metformin 850 mg three times a day alone in healthy male volunteers* (1218.4).(U06-3414)
  29. Iovino, M., *et al.*, *Relative bioavailability of BI 1356 and glyburide after concomitant administration of multiple oral doses of BI 1356 5 mg once daily and a single oral dose of glyburide 1.75 mg compared with the bioavailability of BI 1356 and glyburide after each treatment given alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, two-way crossover study of phase I)* (1218.30).(U09-1247-01)
  30. Sennewald, R., *et al.*, *Relative bioavailability of both BI 1356 and pioglitazone after co-administration compared to the bioavailability of multiple oral doses of BI 1356 10 mg qd*

- alone and pioglitazone 45 mg qd alone in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, two-way crossover study) (1218.13).(U07-1996)
31. Iovino, M., et al., *Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) after co administration with multiple oral doses of ritonavir (200 mg bid for 3 days) compared to the bioavailability of a single oral dose of BI 1356 (5 mg) alone in healthy male volunteers* (1218.31).(U09-1077-01)
  32. Iovino, M., et al., *An open-label, 2-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of rifampicin on the multiple-dose pharmacokinetics of linagliptin* (1218.67).(U10-1328-01)
  33. Sennewald, R., et al., *Relative bioavailability of digoxin after co-administration of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) and multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of multiple oral doses of digoxin (0.25 mg qd) alone in healthy male and female volunteers (an open-label, randomized, two-way crossover clinical phase I study)* (1218.29).(U09-1618-01)
  34. Graefe-Mody, E.U., et al., *Relative bioavailability of a single oral dose of warfarin (10 mg qd) after co administration with multiple oral doses of BI 1356 (5 mg qd) compared to the bioavailability of a single oral dose of warfarin (10 mg qd) alone in healthy male volunteers (an open label, two periods, fixed-sequence, clinical phase I study)* (1218.28).(U09-1674-04)
  35. Graefe-Mody, U., et al., *The effect of multiple oral doses of BI 1356 BS as tablets once daily for six days on the pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple oral doses of 40 mg simvastatin given once daily for 20 days and on the pharmacokinetics of its metabolite.* (1218.9).(U06-1584)
  36. Iovino, M., et al., *An open, two-period, fixed-sequence, phase I trial to evaluate the effect of multiple doses of BI 1356 on the multiple-dose pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel* (1218.44).(U09-1393-01)
  37. Staehle, H., et al., *Relative bioavailability of 1 mg and 10 mg BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) reconstituted with 0.1% tartaric acid compared to 1 mg and 10 mg BI 1356 BS as tablets as single oral administration in healthy male volunteers (separately at each dose level) including the influence of food (standardised high fat breakfast) on the bioavailability of 10 mg BI 1356 BS as tablet in a single dose, open-label, randomised, two-way (1 mg) and three-way (10 mg) crossover trial.* (1218.8).(U06-1316)
  38. Ring, A., et al., *Relative Bioavailability of a 5 mg BI 1356 tablet administered with and without food to healthy male and female subjects in an open, randomised, single-dose, two-way crossover, phase I trial* (1218.34).(U09-1628-03)
  39. Schumann, D. and J. Trost, *SCS Appendix and Integrated Summary of Safety (ISS).* 2012.(U11-2599-01)
  40. Graefe-Mody, U., et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising oral doses (1, 2.5, 5, and 10 mg q.d. for 12 days) of BI 1356 BS as powder in the bottle (PIB) in patients with type 2 diabetes (randomised, double-blind, placebo-controlled • 1218.2).*(U06-1139)
  41. Forst, T., et al., *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses (2.5, 5, and 10 mg q.d. for 28 days) of BI 1356 BS as tablet in patients with type 2 diabetes (randomised, double-blind, placebo-controlled within the dose groups).*(1218.3).(U06-1822)
  42. Barnett, A., et al., *A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg), administered orally once daily for 18 weeks followed by a 34 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) •* (1218.50).(U08-1453-01)
  43. Heise, T., et al., *A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients*(1218.37).(U09-2397-02)
  44. Neubacher, D., P.S. Del, and H. Huisman, *A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5 mg administered orally once daily) over 24 weeks, in drug naive or previously treated (6 weeks washout) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control* (1218.16).(U07-2168)

45. Tausend, S., *et al.*, A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg, or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg... (1218.46).(U10-2372-02)
46. Tausend, S., R. Jones, and C. Brown.(U11-1782-01)
47. Rafeiro, E., *et al.*, A randomised, double-blind, placebo-controlled, 3 parallel group efficacy and safety study of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily over 12 weeks as add-on therapy to a twice daily dosing regimen of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control. (1218.62).(U11-3093-01)
48. Huisman, H., *et al.*, A Phase III randomised, double-.(U11-1781-02)
49. Newman, J., A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 1356 (5 mg), compared to placebo... (1218.43).(U11-3170-01)
50. Troost and J., Risk Managment Plan Linagliptin Type 2 diabetes mellitus Version 5. (U10-1739-05)
51. Patel, S., Linagliptin CCDS update Clinical Overview Statement.(U11-2600-01)
52. Patel, S., linagliptin-clinical-overview-statement.(U11-1607-01)
53. Shivkar, Y., Clinical Overview Statement on changes of the Company Core Data Sheet for Trajenta (CCDS no. 0273-08), Jentadueto (0277-07) and Glyxambi (0285-06) Lipase increased.(c11478417)
54. Meinicke, T., Clinical Overview CAROLINA (1218.74) for Trajenta, Jentadueto, Glyxambi.(c27081937)
55. Troost, J., P. Bispham, and S. Patel, Periodic Safety Update Report Trajenta linagliptin tablet 5 mg 02 May 2011 to 02 Nov 2011.(U11-2811-01)
56. Troost, J., M. Eynatten, and P. Bispham, Periodic Safety Update Report Trajenta Linagliptin Tablet, film-coated, 5 mg 3 Nov 2011 to 2 May 2012.(U12-1697-01)
57. Cheng, K., S. Thiemann, and S. Weber-Born, Boehringer Ingelheim Periodic Safety Update Report; 03 May 2013 to 02 May 2014.(s00021969-02)
58. Author, Clinical Overview CARMELINA (1218.22) for Trajenta, Jentadueto, Glyxambi.(c22180928)
59. Tadayyon, M., In vitro selectivity profiling of the DPP-IV inhibitor BI 1356 versus human protease panel.(U06-1338)
60. Lewis-DAGostino, D.J. and J. Kempthorne-Rawson, A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group efficacy and safety study of Linagliptin 5 mg administered orally once daily over 24 weeks in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite a therapy of metformin in combination with pioglitazone. 14 February 2013.(U13-3124-01)
61. Newman, J., *et al.*, A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI 1356 (5 mg), compared to placebo as add on to pre-existing antidiabetic therapy (insulin or any combination with insulin; sulphonylurea or glinides as monotherapy; pioglitazone or any other antidiabetics, excluding only DPP-4 inhibitors other than BI 1356) over 52 weeks in type 2 diabetic patients with severe chronic renal impairment. (1218.43).(U10-3523-01)
62. Murai, M., *et al.*, An open label, randomised, parallel group safety and efficacy study of linagliptin (5 mg administered orally once daily) over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and insufficient glycaemic control despite background mono-therapy with an approved antidiabetic drug. 23 March 2012.(U12-1296-01)
63. Weber-Born, S., A. Bhandari, and P. Bispham, Clinical-Overview-Statement Trajenta.(U13-3654-01)
64. Graefe-Mody, U., *et al.*, Bioavailability of BI 1356 after single oral administration of 5 mg BI 1356 given as tablet formulation TF IIb relative to tablet formulation TF II and tablet formulation iFF in healthy male volunteers (an open label, randomised, single-dose, three-way crossover (1218.25).(U07-2003)
65. Heise, T., *et al.*, Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. Diabetes Obes Metab 11 (8), 786 - 794 (2009).(P09-09363)

66. Graefe-Mody, U., *et al.*, *Assessment of dose proportionality of different dose strengths of BI 1356 tablets after oral administration to healthy male and female volunteers in an open, randomised, multiple-dose, three-period crossover, phase I trial (1218.33).*(U10-1139-01)
67. Jungnik, A., *et al.*, *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising doses (0.5 mg to 10 mg) of BI 1356 as formulation for intravenous administration in healthy male volunteers. A randomised, single-blind, placebo-controlled trial, including a cross over (1218.10).*(U07-1800-01)
68. Huettnner, S., *et al.*, *Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 10 mg [14C] BI 1356 BS administered orally compared to 5 mg [14C] BI 1356 BS administered intravenously in healthy male volunteers in an open label, single-dose and parallel study design.*(1218.7).(U08-1363-01)
69. Hayashi, N., *et al.*, *Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising oral doses (1 to 10 mg) and multiple rising oral doses (2.5 to 10 mg once daily for 12 days) of BI 1356 BS in healthy male volunteers (a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (1218.11).*(U07-3116)
70. Zeng, P., A. Ring, and C. Friedrich, *Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of 5 mg BI 1356 in healthy Chinese volunteers (1218.58).*(U10-3113-02)
71. Lionetti, D., *et al.*, *An open label, Phase I trial to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Linagliptin (BI 1356) 5 mg after single and multiple oral administration to patients with Type 2 diabetes mellitus of African American origin for 7 days (1218.55).*(U11-3076-01)
72. Fish, L.E., *et al.*, *BI 1356 BS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks.*(U10-1500-01)
73. Woo-Chang, S., *et al.*, *BI 1356 BS: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks.*(U10-1502-01)
74. Baumeister, M., *BI 1356 BS: Mutagenicity study using the S. typhimurium/mammalian-microsome assay (Ames test).*(U04-1756)
75. Baumeister, M., *BI 1356 BS: Mutagenicity study for chromosomal aberrations in human lymphocytes in vitro.*(U04-1827)
76. Baumeister, M., *BI 1356 BS: Mutagenicity study using the micronucleus assay in rat bone marrow (Part of the 4-week oral (gavage) toxicity study, Study No. 04B042).*(U04-1847)