

09/03/2012

SIM EXPRESS
Información dirigida a los profesionales de la salud

Linagliptina

Agente hipoglucemiante. Inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Código ATC: A10BH05

Mecanismo de acción

Linagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa- 4 (DPP-4). Dicha enzima está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas: péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). La *linagliptina* se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa.

Ambas hormonas incretinas intervienen en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4 lo que ocasiona la pérdida de sus efectos insulínicos.

Linagliptina al inhibir la degradación de las hormonas incretinas por la DPP-4, produce un incremento de la liberación de insulina en forma glucosa-dependiente y una disminución de los niveles circulantes de glucagón.

Basado en datos *in vitro*, a concentraciones aproximadas a las terapéuticas, *linagliptina* demostró selectividad por DPP-4, sin inhibir la actividad contra las enzimas DPP-8 o DPP-9.

Dosificación

Adultos

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: la dosis es de 5 mg una vez al día, administrada con o sin alimentos.

Cuando la *linagliptina* se añade a la metformina, la dosis de metformina no debe modificarse. En cambio, si se administra conjuntamente con una sulfonilurea, puede ser necesario disminuir la dosis de la sulfonilurea debido al riesgo de hipoglucemia.

El uso concomitante con insulina, no se ha estudiado.

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

Niños

La eficacia y seguridad de *linagliptina* no se ha establecido en este grupo etáreo.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis de *linagliptina* en este grupo de pacientes.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral es del 30%.

Distribución: la unión a proteínas es del 70 a 90 %. La unión de *linagliptina* a las proteínas plasmáticas es concentración-dependiente, reflejando que a mayores concentraciones de *linagliptina* la unión de ésta a la DPP-4, es saturable.

A una concentración de 1 nm/L, la unión a proteínas es de 99% y disminuye a un 75-89 % cuando la concentración plasmática es de 30 nm/L o mayor. A concentraciones plasmáticas mayores, cuando la enzima DPP-4 está totalmente saturada, la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 70-80 %.

La unión a proteínas no se altera por insuficiencia renal ni hepática.

Linagliptina atraviesa la placenta.

Metabolismo: es limitado. Luego de la administración de *linagliptina*, aproximadamente el 90% de la dosis administrada es excretada sin cambios. Un pequeño porcentaje es metabolizado a un metabolito inactivo.

Estudios *in vitro* demostraron que la *linagliptina* ejerce una inhibición leve a moderado del Cit. P 3A4.

Excreción: renal (5 a menos del 7%). Luego de la administración de *linagliptina* aproximadamente el 5% de la dosis es eliminada en la orina dentro de los 4 días de su administración. Biliar (80%); se elimina vía el sistema enterohepático dentro de los 4 días de su administración.

No se elimina por hemodiálisis ni diálisis peritoneal.

Tiempo de vida media: mayor a 100 hs. El tiempo de vida media terminal de la *linagliptina* es mayor a 100 hs relacionado a la unión saturable de *linagliptina* a la DPP-4. Las concentraciones plasmáticas declinan de manera bifásica y la fase de eliminación prolongada no contribuye a la acumulación del fármaco.

Efectos adversos

Efectos endócrinos/metabólicos: hiperlipidemia (2,7%), hipertrigliceridemia (2,4%), hipoglucemia (monoterapia 7,6%; terapia combinada 22,9%). Incremento de los niveles de ácido úrico (2,7%); aumento de peso (2,3%).

Efectos gastrointestinales: durante el programa del ensayo clínico, se reportó pancreatitis en 8 pacientes (n=4.687) que recibieron *linagliptina* comparado con 0 casos (n=1.183) del grupo que recibió placebo. En el grupo tratado con *linagliptina* se presentaron 3 casos adicionales de pancreatitis luego de la última dosis administrada.

Efectos inmunológicos: durante los ensayos clínicos se reportaron reacciones de hipersensibilidad que incluyeron: urticaria, angioedema, exfoliación de la piel localizada e hiperreactividad bronquial.

Efectos musculoesqueléticos: artralgia (5,7%), dolor de espalda (6,4%). En los ensayos clínicos se reportaron mialgias.

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (5,7%).

Efectos respiratorios: tos (2,4%), nasofaringitis (4,3 a 5,8%).

Embarazo y lactancia

Linagliptina ha sido clasificada como **categoría B** en el **embarazo** para todos los trimestres (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, aunque no existe información en la mujer embarazada).

Linagliptina atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos y su uso durante el embarazo puede resultar en exposición fetal. Hasta que no haya disponibles más datos, se recomienda que *linagliptina* sea administrada en mujeres embarazadas solo si es claramente necesario. No hay evidencia disponible y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar los riesgos del bebé cuando se usa *linagliptina* durante la **lactancia**. No se han conducido estudios de *linagliptina* en mujeres que amamantan y se desconoce si el fármaco es excretado en la leche materna. Estudios en animales han mostrado que *linagliptina* es excretada en la leche en una proporción 4:1 respecto leche/plasma. Debido a

ello, se deben evaluar los beneficios potenciales del tratamiento contra los riesgos, antes de prescribir el fármaco durante la lactancia.

Precauciones

- El uso concomitante con sulfonilureas incrementa el riesgo de hipoglucemia; puede ser necesario reducir la dosis de la sulfonilurea.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *linagliptina*, por ej.: urticaria, angioedema, o hiperreactividad bronquial y a cualquier otro componente del medicamento.

Indicaciones Terapéuticas

Uso terapéutico aprobado por la **ANMAT**¹:

- para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2, como complemento de la alimentación y la actividad física.

Uso terapéutico aprobado por la **FDA**:

- en monoterapia o terapia combinada, para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante de la dieta y la actividad física.

En monoterapia *linagliptina* demostró reducir la HbA1c en aproximadamente 0,4%, durante los ensayos controlados con placebo. En los pacientes, incluidos en los ensayos clínicos, con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados previamente con otros fármacos orales, al adicionar *linagliptina* a metformina, sulfonilurea, pioglitazona, o a una sulfonilurea y metformina, se observó una reducción de la HbA1c de 0,4 a 1,1%.

Eficacia comparativa

Glimepirida

Diabetes mellitus tipo 2

Un estudio de no inferioridad glimepirida-controlado, randomizado, doble ciego, llevado a cabo durante 104 semanas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con tratamientos previos (n=1.527), *linagliptina*/metformina y glimepirida/metformina mostró que produjeron mejoría similar en el control glucémico a las 52 semanas de tratamiento. Luego de un periodo de recibir metformina como monoterapia, los pacientes con una HbA1c de 6,5% a 10% fueron randomizados para recibir *linagliptina* 5 mg (n=766) o glimepirida 1 mg inicialmente, ajustando luego la dosis hasta 4 mg (n=761) oralmente una vez al día, además de sus dosis usuales de metformina (al menos 1500 mg/día). La dosis promedio de glimepirida usada fue de 3 mg/día. A las 52 semanas, la HbA1c ajustada promedio (nivel basal medio de HbA1c, 7,7%) disminuyó en un 0,4% en el grupo *linagliptina*/metformina comparado con un 0,6% en el grupo glimepirida/metformina (diferencia promedio ajustada entre grupos, -0,2%; 97,5% intervalo de confianza, 0,1 a 0,3%). Se observó una disminución de la de glucosa plasmática en ayunas a las 52 semanas de 8,6 mg/dL del valor de base en el grupo *linagliptina*/metformina (n: 736) y de 16,2 mg/dL en el glimepirida/metformina (n: 731). A las 52 semanas se reportó también una pérdida de peso de 1,1 kg en el grupo *linagliptina*/metformina comparado con un incremento de 1,4 kg en el grupo glimepirida/metformina.

Nombres comerciales: Trayenta® **Laboratorio:** Boehringer Ingelheim

Bibliografía

- Micromedex Inc-2011

¹ Certificado N° 56.488. Disposición ANMAT N°: 7.306