

SIM EXPRESS
Información dirigida a los profesionales de la salud

Teneligliptina

Agente hipoglucemiante oral, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Clasificación ATC: A10BH

Mecanismo de acción

La *teneligliptina* inhibe la actividad de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), de esa manera suprime la degradación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)¹ y aumenta la concentración sanguínea de GLP-1-activado que media el efecto hipoglucémico².

Se conoce que los inhibidores de la DPP- 4 aumentan la función de las células beta; sin embargo, sus efectos sobre la resistencia a la insulina (sensibilidad) permanecen sin caracterizar.

Dosificación

Adultos

Habitualmente se administra un comprimido de 20 mg una vez al día. Sin embargo, en casos de efecto insuficiente, se puede aumentar la dosis a dos comprimidos (40 mg) una vez al día, observando cuidadosamente la evolución.

Teneligliptina puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

Niños

La seguridad y eficacia de *teneligliptina* en menores de 18 años, no ha sido determinada.

Poblaciones especiales

Para determinar la seguridad y eficacia de teneligliptina en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y de edad avanzada, se necesitan investigaciones más extensas a través de la Farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario disminuir la dosis, pero debido a que las funciones fisiológicas pueden estar disminuidas, se recomienda administrar el fármaco con precaución.

Pacientes con alteración de la función renal: en estudios realizados no se observó cambios significativos en la concentración plasmática máxima, en la vida media ni en el AUC.

¹ El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una incretina y se secreta en el tracto gastrointestinal en respuesta a los alimentos, promueve la secreción de insulina desde el páncreas y, mediante la supresión de la secreción de glucagón, ajusta la glucemia postprandial.

² Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa - 4 (gliptinas) disminuyen la degradación de las hormonas incretinas, las cuales desempeñan un papel en la homeostasis de la glucosa mediante el aumento de la síntesis y liberación de insulina, y la reducción de la secreción de glucagón.

Pacientes con disfunción hepática: leve (Child-Pugh 5-6) a moderada (Child-Pugh 7-9), en estudios realizados no se observaron cambios significativos en la Cmax ni en el AUC. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh >9).

Farmacocinética

Absorción: se absorbe bien en el tracto digestivo, alcanza la concentración plasmática máxima a los 60 minutos de su administración. Los alimentos disminuyen un 20% la concentración plasmática máxima pero no modifican el AUC.

Distribución: la unión a proteínas es de 78 al 82%.

Metabolismo: se ha detectado en plasma *teneligliptina* sin modificar y cinco metabolitos principales, siendo el M1 y el M2 los más preponderantes (86%). No se ha descrito si éstos presentan actividad biológica. El metabolismo de la *teneligliptina* está relacionado principalmente con la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y las flavinas monooxigenasas 1 y 3 (FMO-01 y FMO-03).

Por otra parte la *teneligliptina* mostró un efecto inhibitor débil sobre CYP2D6, CYP3A4 y FMO, pero no mostró efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2E1 y no produjo inducción del CYP1A2 ni del CYP3A4.

Excreción: alrededor del 21% de la dosis se elimina sin cambios en la orina. Luego de la administración de *teneligliptina* marcada, se encontró 45,4% en la orina y 46,5% se eliminó en las heces.

Tiempo de vida media: 24,2 h.

No se han informado variaciones farmacocinéticas de importancia clínica con la administración conjunta de *teneligliptina* con glimepirida o pioglitazona. La administración conjunta con metformina produjo un aumento del AUC de alrededor del 21%. La administración conjunta con ketoconazol aumentó la Cmax y el AUC en 37% y 49%, respectivamente.

Efectos adversos

Sobre la base de los datos disponibles, se concluye que la *teneligliptina* administrada a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, muestra una seguridad aceptable en vista de los beneficios observados.

Los eventos adversos más frecuentes fueron la *hipoglucemia* y *constipación* que junto con los *efectos dermatológicos* ocurrieron potencialmente en las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento.

Dos de cada 31 sujetos informaron eventos hipoglucémicos, fácilmente manejados por sí mismos, ingiriendo bebidas con glucosa.

La información de seguridad referida a hipoglucemia, trastornos gastrointestinales, pancreatitis, insuficiencia hepática, etc., necesita investigaciones más extensas a través de la Farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas con una incidencia menor del 1%, sin haberse confirmado la relación con el fármaco en todos los casos:

Efectos dermatológicos: Eczema, erupción cutánea, prurito, dermatitis alérgica.

Efectos gastrointestinales: Constipación, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, estomatitis, pólipos gástricos, pólipos colónicos, úlcera duodenal, pancreatitis aguda.

Efectos hepáticos: Elevación de las transaminasas AST (TGO) y ALT (TGP) y de la gamma-glutamyl transpeptidasa (γ -GTP).

Efectos renales: Proteinuria, cetonuria, sangre oculta en orina.

Otros: Elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK), elevación del potasio sérico, astenia.

Embarazo

Se ha informado que la *teneligliptina* atraviesa la placenta en los animales de experimentación. No existe experiencia en mujeres embarazadas. En las mujeres embarazadas, o que pudieran estarlo, sólo se administrará si el médico considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos potenciales.

Lactancia

Se ha informado que la *teneligliptina* pasa a la leche materna en los animales de experimentación. No debe administrarse a mujeres que se encuentran amamantando.

Precauciones

- *Teneligliptina* sólo debe indicarse a pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2. No debe emplearse en pacientes con cuadros similares como intolerancia a la glucosa, glucosuria renal o alteración de la función tiroidea.

La administración de *teneligliptina* sólo debe considerarse en los casos en que el tratamiento básico de la diabetes mellitus tipo 2, basado en la dieta y el ejercicio físico, haya resultado ineficiente.

- Durante la administración de *teneligliptina*, se debe controlar periódicamente la glucemia y la Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) para comprobar los efectos. En caso que el efecto sea insuficiente luego de la administración durante 3 meses, el médico debe considerar el cambio hacia otra modalidad terapéutica.

En la administración continua, puede haber situaciones que requieran la interrupción de la administración o la reducción de la dosis. Por el contrario, en otros casos su efecto puede disminuir o resultar insuficiente, ya sea por intemperancia del paciente o por complicaciones infecciosas. Se sugiere precaución en cuanto a su administración continua permanente, en la determinación de la dosis necesaria en cada caso o en la elección de las drogas que se administren concomitantemente, teniendo en cuenta además la magnitud de la ingesta dietética, la glucemia o la posible existencia de cuadros infecciosos.

- Se recomienda administrar con precaución a los pacientes que: reciben drogas del grupo sulfonilureas; pacientes con insuficiencia hipofisaria o insuficiencia suprarrenal; pacientes en estado de debilitamiento, desnutrición, inanición, ingesta alimentaria irregular y/o insuficiente; pacientes en ejercicio muscular intenso; individuos con consumo excesivo de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo potencial de hipoglucemia. Se debe explicar al paciente los síntomas de hipoglucemia y su tratamiento, especialmente en el caso de uso asociado con sulfonilureas. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, considerar la disminución de la dosis de las sulfonilureas.

- Por no estar determinada su seguridad, debido a la falta de experiencia clínica, se recomienda administrar con suma precaución a pacientes con alteración severa de la función hepática y a pacientes con insuficiencia cardíaca Clases III-IV NYHA.

- En los pacientes con antecedentes de cirugía abdominal u obstrucción intestinal puede estar aumentado el riesgo de obstrucción intestinal.

- En los pacientes con: arritmias o antecedentes previos de bradicardia severa, insuficiencia cardíaca congestiva, intervalo QT prolongado o antecedentes del mismo (síndrome de QT prolongado congénito), antecedentes de *torsades de pointes* o en tratamiento con otros

medicamentos que prolongan el intervalo QT, hipokalemia, puede estar aumentado el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *teneligliptina* o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- En la cetoacidosis, precoma o coma diabético.
- Infecciones graves.
- Pre y post quirúrgicos.
- Traumatismos graves.
- Lactancia.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT:

Para mejorar el control de la glucemia en los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento con dieta y ejercicio, ni al agregado de biguanidas, sulfonilureas, ni tiazolidinedionas.

No tiene uso autorizado por la **FDA** ni por la **EMA** (Agencia Europea de Medicamentos).

La *teneligliptina* se comercializa actualmente sólo en Japón y los datos e información disponibles en la clínica, son limitados. Además, no está del todo claro si el fármaco es o no apropiado como droga inicial para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por lo tanto, es importante analizar la eficacia de *teneligliptina* sobre los parámetros glucémicos y no glucémicos, en tales circunstancias.

En un estudio, se observaron reducciones significativas de la HbA1c y de la glucosa plasmática en ayunas, sin detectarse eventos adversos clínicamente significativos.

Los efectos de los inhibidores de la DPP-4 sobre los parámetros no glucémicos, por ejemplo los perfiles de lípidos, son controvertidos. Con la *teneligliptina* no se observaron cambios estadísticamente significativos de los siguientes parámetros: colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, no HDL-colesterol, LDL-colesterol o ácido grasos libres. No se observaron cambios en el peso corporal, y no se sacaron conclusiones con respecto al efecto de la *teneligliptina* sobre la presión arterial.

Son necesarios estudios aleatorios adicionales, doble ciego, con grupos control y placebo por períodos más prolongados, para aumentar el número de sujetos tratados y fortalecer el hallazgo de estos estudios.

Producto comercializado en Argentina que contiene *teneligliptina*:

Producto comercial	Laboratorio
Tenoglucon [®]	Investi

Bibliografía

- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Tenoglucon[®]. Teneligliptina. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>. Fecha última consulta: 20/02/2015

- Kutoh E. *et al.* Teneligliptin as an Initial Therapy for Newly Diagnosed, Drug Naive Subjects With Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res.* 2014; 6(4):287-294. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4039101/>

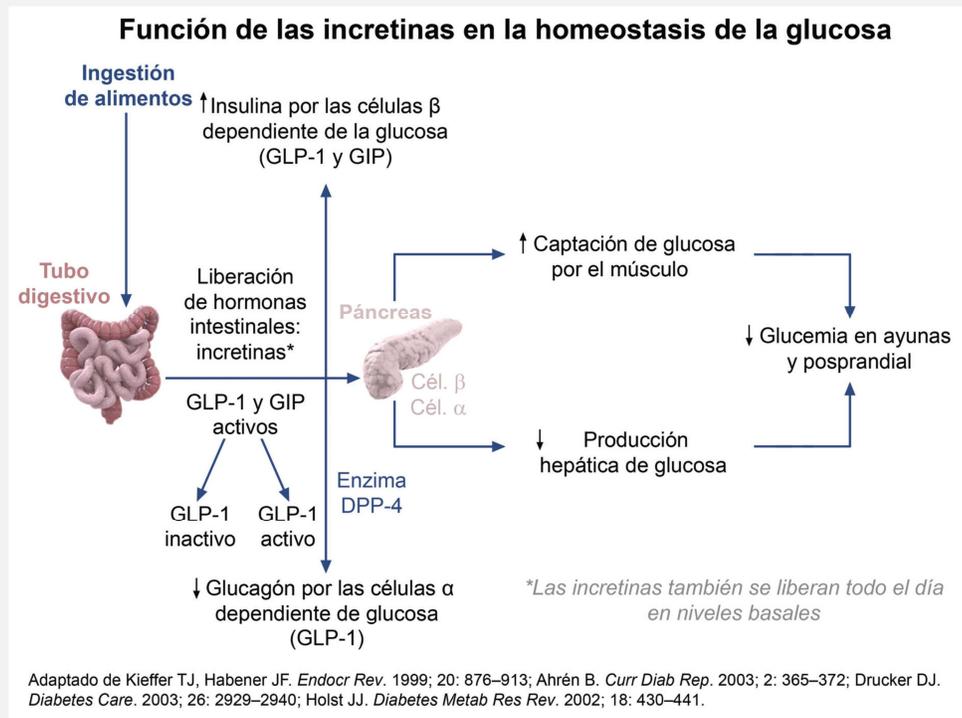
- Kamiko K. *et al.* Comparison of the administration of teneligliptin every day versus every other day in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized non-inferior test. *J Clin Pharmacol.* 2015 Feb; 55(2):144-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159300>

Más información...

Reguladores de las incretinas (inhibidores de la DPP-4 y análogos del GLP-1)

Las incretinas más representativas son el *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1) y el *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP).

Su **mecanismo de acción** se basa en las acciones glucorreguladoras de las «incretinas». Hace tiempo que se descubrió que la ingesta oral de glucosa desencadena un pico de insulina mayor que la infusión de glucosa endovenosa. Este efecto, denominado «incretina», se debe a la acción de las llamadas «incretinas», un grupo de hormonas endógenas secretadas tras la ingesta por las células del intestino delgado, que actúan sobre las células beta del páncreas, estimulando la secreción de insulina. Son responsables del 50-70% de la secreción posprandial de insulina. Las incretinas son degradadas rápidamente (en 1-2 minutos) por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).



Teniendo en cuenta estas acciones, se ha considerado este efecto incretina como una diana terapéutica. Para ello, se han seguido dos vías: inhibir la enzima que las degrada (la DPP-4), o buscar análogos del GLP-1 que no sean metabolizados por la misma. Con ambos grupos de medicamentos se produce un incremento en la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas y una disminución de la secreción de glucagón, de forma glucosa dependiente. Además, los análogos del GLP-1 retrasan el vaciado gástrico (lo que disminuye la velocidad a la que la glucosa derivada de la

ingestión de comidas aparece en la circulación) y reducen la ingesta de alimentos debido a una disminución del apetito y un aumento de la saciedad.

Existen **2 tipos de fármacos reguladores de las incretinas:**

– **los potenciadores de las incretinas** (inhibidores de la DPP-4 o gliptinas). Se administran por vía oral.

– **los incretín-miméticos o análogos del GLP-1** como por ej.: exenatida. Se administran por vía subcutánea.

Bibliografía

- Información Farmacoterapéutica de la Comarca (Infac). Nuevos Antidiabéticos: luces y sombras. Volumen 22. Nº 6. 2014. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_6_nuevos_antidiabeticos.pdf

- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Sesiones Multimedia. Módulo I. Manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria. 2012. Disponible en: http://www.semfy.com/pfw_files/cma/Agenda/Sesiones_multimedia/Documentos/semFYC%20diabetes_MOD%201.pdf