

LINAGLIPTINA

Amorós Paredes A. Servicio de Farmacia del Hospital Santa Bárbara de Puertollano.
Martínez Sesmero J. M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

Linagliptina es un nuevo antidiabético oral inhibidor del enzima DPP-4 de vida media larga indicado en el tratamiento de la DM tipo 2 solo, en combinación con metformina y/o con insulina, o con metformina y una sulfonilurea. Es el 4º del grupo y no presenta ventajas en eficacia y seguridad, con la excepción de que en insuficiencia renal no necesita ajuste de dosis.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 para el control glucémico en adultos:

- En monoterapia, para pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio y en aquellos en los que la metformina (MET) no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada por insuficiencia renal (IR).

- En combinación con:

- MET cuando la dieta y el ejercicio junto con la MET no han logrado un control glucémico adecuado.

- MET y una sulfonilurea (SU), cuando ambos junto con la dieta y el ejercicio físico no han logrado un control glucémico adecuado.

- Insulina, con o sin MET, cuando esta pauta posológica, junto con la dieta y el ejercicio no proporcione un control glucémico adecuado¹.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. Cuando se añade a MET, la dosis de MET debe mantenerse.

Sin embargo, cuando se usa en combinación con una SU o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de SU o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Se puede ingerir con o sin alimentos. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde, pero no debe tomarse una dosis doble en un mismo día. No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años, por tanto no se recomienda su uso en esta población. No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, ni en pacientes con IR. Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, aunque no hay experiencia clínica en este tipo de pacientes¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La linagliptina (LNP) es un derivado de xantina que inhibe de forma reversible y competitiva el enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), implicada en la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). La LNP aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente¹.

Alcanza concentraciones plasmáticas máximas tras 1,5 horas, se distribuye ampliamente en los tejidos, y se excreta fundamentalmente en heces (80%) y en orina (5%) de forma inalterada.

EFICACIA CLÍNICA

Para la evaluación de la eficacia y la seguridad de LNP en pacientes no insulinizados la EMA (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos) se basó en 4 Ensayos Clínicos (EC) de fase III, randomizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (PBO) de 24 semanas de duración².

Se incluyeron pacientes con DM tipo 2 que presentaban un control glucémico insuficiente (Hb1Ac 7,5-11,0%⁵, ó Hb1Ac 7,0-10,0%^{3,4,6}), con edades comprendidas entre los 18 y los 80 años, con un IMC ≤ 40 kg/m².

Referencia	N	Tratamiento	Comparador	Dif HbA1c% (IC95%), p
Del Prato S et al. ³	503	LIN 5 mg	PBO	-0,69% (-0,86% a -0,53%) p<0,0001
Taskinen MR et al. ⁴	701	LIN 5 mg + MET	MET + PBO	-0,64% (-0,78% a -0,50%) p<0,0001
Gomis R et al. ⁵	389	LIN 5 mg + PIO 30 mg	PIO 30 mg + MET	-0,51% (-0,71% a -0,30%) p<0,0001
Owens DR et al. ⁶	1058	LIN 5 mg + MET + SU	PBO + MET + SU	-0,62% (-0,73% a -0,50%) p<0,0001

PIO: pioglitazona

El *objetivo principal* fue demostrar la superioridad frente a placebo (en monoterapia o en combinación), siendo la variable principal el cambio en los valores de Hb1Ac respecto al inicio. En todos ellos el grupo de LNP se mostró superior a PBO en la disminución de los niveles de Hb1Ac. Los grupos tratados con LNP también se mostraron superiores en la disminución de los niveles de glucosa en ayunas, y necesitaron menor número de rescates.

Según la EMA, en el EC que comparaba LNP 5 mg+PIO 30 mg vs PBO+PIO 30 mg *una vez al día*, la disminución de los niveles de glucosa en comparación con PBO fue modesto. Además, LNP incrementó la ganancia en peso producida por la PIO, motivos por los cuales no se ha autorizado la combinación de ambas².

Otro estudio doble ciego de 2 años de duración² donde se comparaba LNP+MET vs. glimepirida+MET, el grupo de LNP consiguió una menor disminución en Hb1Ac (-0,16% vs -0,36%). La EMA puntualiza que, aunque este EC cumplió el criterio de no-inferioridad, no lo demostró de manera convincente: el margen definido para la no-inferioridad era demasiado amplio y más del 50% de los pacientes con glimepirida tomaban <4 mg.

A finales de 2012⁷ se autorizó la adición de LNP a la terapia con insulina en pacientes con DM tipo 2, estuvieran tomando o no MET. La EMA evaluó la eficacia y la seguridad de LNP frente a PBO añadido al tratamiento con insulina en:

- Pacientes adultos (N=1261),
- Pacientes con IR severa (N=109).
- Ancianos ≥70 años (N=247).

Los *criterios de inclusión* fueron similares a los de los estudios anteriores. Los resultados se evaluaron a las 24 semanas de tratamiento, salvo en IR severa, que fue a las 12 semanas. En los tres grupos de población el tratamiento con LNP fue superior a PBO en la disminución de los niveles de Hb1Ac, y también lo fue en la disminución de los niveles de glucosa en ayunas (en pacientes con IR severa, este último parámetro no tuvo significación estadística). Los pacientes del grupo de LNP necesitaron menos rescates. En pacientes con IR severa la disminución de HbA1c a las 12 semanas (0,42%) permitió una reducción mayor en las dosis de insulina en comparación a los que recibieron PBO. Además, en el grupo de pacientes con LNP se observó una ligera disminución

en el peso, asociado probablemente a la disminución de las dosis de insulina.

SEGURIDAD

Contraindicaciones.

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. No debe utilizarse en pacientes con DM tipo I ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética¹.

Efectos adversos.

La reacción adversa (RA) notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, con una mayor incidencia en el grupo de LNP², y fue más frecuente con la triple combinación LNP+MET+SU (14,7% vs 7,6% con PBO). También fueron frecuentes los efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas y estreñimiento, asociado este último al uso concomitante de LNP e insulina)⁷. Otras RA como infecciones (nasofaringitis), alteraciones musculoesqueléticas (dolor de espalda y en extremidades) y de tejido conectivo, trastornos respiratorios (tos), y alteraciones vasculares (hipertensión), pancreatitis (incluidos eventos agudos) y reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema e hiperreactividad bronquial) fueron más frecuentes con LNP. Hubo también casos de fotosensibilidad. Entre las RA graves registradas se encuentran episodios de neumonía⁷, alteraciones cardíacas (IAM, isquemia, miocarditis)^{2,7} y alteraciones de piel (dermatitis exfoliativa)^{2,7} e hipoglucemia⁷. La EMA está además investigando la relación entre el incremento del riesgo de pancreatitis y el tratamiento con terapias basadas en GLP-1 (agonistas del GLP-1 e inhibidores de la DPP-4)⁸.

Interacciones¹.

LNP es sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y un inhibidor competitivo débil del isoenzima CYP3A4. No se prevén interacciones clínicamente relevantes tras el aumento de las Cp de LNP provocadas por inhibidores de la gp-P/CYP3A4, sin embargo, los inductores potentes de

la gp-P/CYP3A4 como la rifampicina, pueden disminuir las Cp de LNP hasta niveles subterapéuticos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las gliptinas se contemplan en el segundo escalón de tratamiento como alternativa a otros antidiabéticos orales cuando exista riesgo de hipoglucemia o cuando el aumento de peso sea preocupante. También aparecen en el tercer escalón sustituyendo o añadiéndose a la combinación de MET+secretagogos⁹. LNP es el cuarto inhibidor de la DPP-4 para la DM tipo 2, y diferencia de los demás del grupo, no necesita ajuste de dosis en pacientes IR mientras que otros inhibidores necesitan ajuste o no están recomendados^{9,10}. La mayoría de los estudios realizados con LNP han sido frente a PBO, donde LNP se mostró superior en la disminución de los niveles de Hb1Ac (variable subrogada). El único estudio publicado frente a comparador activo (glimpepirida) cumplió el criterio de no inferioridad, aunque sus resultados plantean dudas acerca de esta conclusión. El perfil de seguridad a largo plazo no se encuentra aún establecido y actualmente, es el único del grupo identificado con triángulo negro (seguimiento adicional a causa de su perfil de seguridad específico)¹¹.

CONCLUSIONES

1. No ofrece ventajas significativas frente a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.
2. No necesita ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de IR, lo que constituye una ventaja respecto a otros inhibidores de la DPP-4.
3. Aún no está bien establecido el perfil de seguridad en relación a la aparición de pancreatitis o eventos adversos CV.

Presentaciones: Trajenta® 5 mg 30 comprimidos recubiertos (59,55 €).

Grupo terapéutico: A10BH. Hipoglucemiantes: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Linagliptina 5 mg/24 h.	1,99 €
Glimepirida 2 mg/24 h.	0,08 €
Metformina 850 mg/8 h.	0,12 €
Sexagliptina 5 mg/24 h.	1,99 €
Sitagliptina 100 mg/24 h.	1,99 €
Vildagliptina 50 mg/12 h.	1,99 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación mayo 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Trajenta 5 mg®. Disponible en URL: <http://www.aemps.es/>. (Consultado febrero 2013).
2. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/604444/2011. Trajenta. Scientific discussion. 23 June 2011. London (UK). Disponible en http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf.
3. S. Del Prato, A. Barnett, H. Huisman, et al. Effect of linagliptine monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 258-267, 2011.
4. M.-R. Taskinen, J. Rosenstock, I. Tamminen, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to Metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13:65-74, 2011.
5. Gomis, R.-M. Espadero, R. Jones, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13:653-661, 2011.
6. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med*. 2011 Nov; 28(11): 1352-61.
7. CHMP. Assessment Report. EMA/CHMP/508574/2012. Trajenta, Procedure n° EMEA/H/C/002110/II/0004/G. 20 September 2012. Disponible en http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf.
8. Press release. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type 2 diabetes. 26 March 2013. EMA/178662/2013. Press Office. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
9. Nuevos fármacos para la diabetes mellitus tipo 2 basados en incretinas. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. Vol. XII, N° 4. Año 2011.
10. Assessment of Linagliptin, 5 mg film-coated tablet (Trajenta®). Scottish Medicine Consortium. Consultado en marzo 2012. Disponible en http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linagliptin_Trajenta_FINAL_December_2011_for_website.pdf.
11. Reglamento de ejecución (UE) N° 198/2013 de la Comisión de 7 de marzo de 2013 relativo a la selección de un símbolo de identificación de los medicamentos de uso humano sujetos a un seguimiento adicional. Diario Oficial de la Unión Europea L 136 de 30.4.2004.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Rubio Pulido O, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012