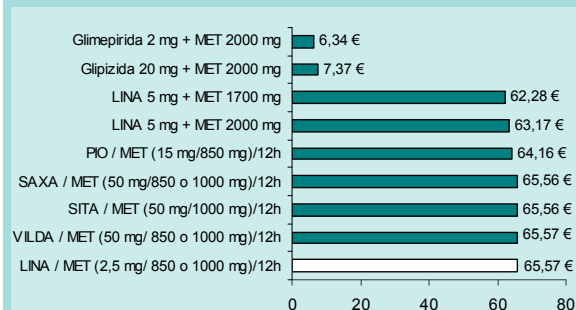


LINAGLIPTINA/METFORMINA

- La asociación a dosis fijas de linagliptina/metformina (LINA/MET) ha sido autorizada para el tratamiento de la DM2 en pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado en monoterapia con metformina a dosis máxima, o que ya están en tratamiento con ambos fármacos, y en triple terapia con una sulfonilurea.
- Los ensayos disponibles corresponden a la administración de LINA y MET por separado (LINA+ MET), y han mostrado una eficacia modestamente superior a placebo+MET.
- El perfil de seguridad de LINA no está suficientemente establecido, y su uso se ha asociado a riesgo de pancreatitis.
- Presenta como ventaja potencial la comodidad posológica, pero con un coste superior a otras alternativas de primera elección.

Coste mensual del tratamiento* (€)



Presentación

▼ **Jentaducto**® (Boehringer Ingelheim Internacional GmbH)

2,5mg/1000mg 60 comprimidos recubiertos con película (65,57 €)

2,5mg/850 mg 60 comprimidos recubiertos con película (65,57 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Comercializado: Enero 2013

Evaluado: Septiembre 2013

[-]

0

NO VALORABLE
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE
TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA
TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA
TERAPÉUTICA

[+]

Otra opción más para la individualización del tratamiento antidiabético, pero no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

INDICACIONES¹

Indicado junto con la dieta y el ejercicio, para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

- En pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina (MET) en monoterapia o en aquellos que ya estén siendo tratados con la combinación de linagliptina (LINA) y metformina en comprimidos distintos.

- En combinación con una sulfonilurea (SU) (como terapia triple) cuando no estén adecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

La EMA ha emitido un dictamen positivo para una nueva indicación, en combina-

ción con insulina (triple terapia), toda-
vía no incluida en ficha técnica.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Esta asociación combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios. LINA actúa como inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) provocando un aumento de los niveles de hormonas incretinas lo cual estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente. MET es una biguanida, que disminuye la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos y retrasa la absorción intestinal de glucosa.

POSOLOGÍA¹

En general, un comprimido dos veces al día con la comidas, necesitando individualizar la dosis en función de la pauta posológica que ya estuviera tomando sin superar 5 mg de linagliptina más 2.000 mg de metformina al día.

En triple terapia puede ser necesario disminuir la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fijas LINA/MET. Por ello, el informe de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)² incluye diferentes estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia para demostrar que los dos fármacos administrados por separado son bioequivalentes a la administración de la asocia-

ción. También concluye la equivalencia de la administración de LINA 2,5mg 2 veces al día frente a 5 mg una vez al día^{2,3}. El informe de autorización de la EMA² presenta los resultados de cuatro ensayos clínicos,^{4,7} aleatorizados y doble ciego, en fase III, en los que se administraron por separado LINA y MET (LINA+MET), y en los que, excepto en uno de ellos⁷, la dosis administrada de LINA fue de 5 mg una vez al día, que no se corresponde con la posología de la asociación (2,5 mg de LINA dos veces al día).

En dos de estos ensayos se comparó LINA 5 mg /24 h en doble terapia (más MET ≥ 1500 mg/24 h) o triple terapia (mas MET ≥ 1500 mg/24 h) y SU) frente a placebo comprobándose que, a las 24 semanas, la diferencia en la disminución de la HbA_{1c} respecto al grupo placebo fue de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50; $p < 0,0001$) en doble terapia y de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; $p < 0,0001$) en triple terapia. No se dispone de estudios de comparación directa con otros inhibidores de la DPP-4. Respecto a las comparaciones directas con otros antidiabéticos orales, únicamente en un estudio la combinación linagliptina + metformina se comparó con glimepirida + metformina, aunque dicho ensayo fue cuestionado por la EMA que consideró que no estaba bien diseñado para establecer la no-inferioridad.

En un ensayo publicado recientemente¹⁰ se analiza el efecto de linagliptina como tratamiento añadido en pacientes de edad avanzada (>70 años) con DM2. Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, de 24 semanas de duración en 241 pacientes con una edad media de 74,9 años con diabetes tipo 2 e insuficiente control glucémico a pesar de estar en tratamiento con metformina, sulfonilureas, insulina basal o la combinación de estos fármacos. La diferencia en la reducción del %HbA_{1c} de linagliptina 5 mg/24 h frente a placebo fue -0,64% (IC 95%; -0,81 a -0,48; $p < 0,0001$).

SEGURIDAD

Reacciones adversas:

El perfil de efectos adversos observados es concordante con el perfil de seguridad de los fármacos en monoterapia: alteraciones gastrointestinales y prurito para metformina, y nasofaringitis, hipersensibilidad, tos y pancreatitis para LINA

Respecto a la incidencia de hipoglucemias, los datos obtenidos del análisis de los ensayos que compararon linagliptina+metformina con metformina sola, mostraron una menor incidencia con la combinación (1,1% vs 2,1%)². La incidencia

aumenta cuando al tratamiento se añade una sulfonilurea (22,7%).

Linagliptina en terapia combinada no parece tener efecto sobre el peso

Existe riesgo de pancreatitis aguda asociado a la utilización de linagliptina, también se han notificado casos de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilácticas. Por todo ello, es necesario establecer su seguridad a largo plazo, también en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc).

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a linagliptina y/o metformina o a alguno de los excipientes.
- Diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética y precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min).
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal.
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo.

Precauciones de uso

- Pancreatitis.
- Acidosis láctica.
- Cirugía.
- Administración de medios de contraste yodados.

Utilización en grupos especiales:

- Embarazo y lactancia: no recomendado.
- Población pediátrica (<18 años): No se recomienda su uso.
- Edad avanzada (≥ 65 años): Utilizar con precaución.
- Insuficiencia hepática: Contraindicado.
- Insuficiencia renal: No se recomienda su uso en insuficiencia renal moderada a grave.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{13,14} consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. En terapia doble¹⁴ las gliptinas se consideran una de las alternativas a las sulfonilureas cuando estas están contraindicadas o no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante y en terapia triple en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea cuando el control

glucémico es insuficiente y puede producirse una ganancia de peso relevante¹⁴

La eficacia y seguridad de la asociación de LINA/MET se ha estudiado en ensayos clínicos realizados con ambos componentes por separado, con los que se ha demostrado, mediante estudios farmacocinéticos, su bioequivalencia, así como la de LINA 2,5 mg administrada en dos dosis y en dosis única de 5 mg.

No se conocen los efectos de la asociación LINA/MET sobre la morbilidad y mortalidad ya que en todos los ensayos de eficacia la variable principal ha sido la variación de la HbA_{1c}.

En los ensayos controlados con placebo, tanto de doble como de triple terapia, la asociación de LINA 5mg/24 h a MET, a SU o a MET+SU se tradujeron en un efecto modesto sobre el porcentaje de reducción de HbA_{1c}.^{4,5} Las tasas de hipoglucemias fueron bajas², y aumentaron considerablemente cuando se asociaron a SU⁵. No se dispone de estudios de comparación directa con otros inhibidores de la DPP-4. El único ensayo publicado de comparación con glimepirida ha sido cuestionado por la EMA.

Los efectos adversos de la asociación LINA/MET son similares a los observados con cada uno de los componentes por separado.

Los datos de post-comercialización de los inhibidores de la DPP-4 indican que existe un cierto riesgo de pancreatitis aguda asociada a su uso. No obstante, la EMA ha concluido recientemente que no puede confirmarse la relación de un aumento de riesgo de cáncer de páncreas asociado a los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del péptido GLP-1¹¹. LINA no parece asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular; para establecer su perfil de seguridad en este aspecto está en marcha el estudio CAROLINA. La asociación LINA/MET no ha demostrado superioridad en eficacia clínica pero presenta alguna ventaja posológica y menor riesgo de hipoglucemia. Sin embargo las incertidumbres sobre su seguridad, tanto a corto como a largo plazo, y su coste muy superior a otras alternativas, hacen que esta asociación pueda considerarse como otra opción para la individualización del tratamiento antidiabético, pero **sin suponer un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza-zu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Fernando Sebastián, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: pharmakon@salud.aragon.es

- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.

- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales