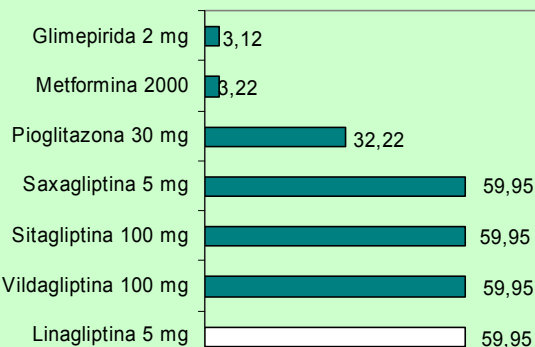


LINAGLIPTINA

- Linagliptina ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (DM2) en monoterapia cuando la metformina está contraindicada o no se tolera, en doble terapia con metformina o con insulina y en triple terapia con metformina y sulfonilureas o con metformina e insulina.
- En monoterapia frente a placebo ha mostrado una reducción de HbA1c de magnitud limitada (0,6%), inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona y similar a la de otras gliptinas.
- No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.
- Es necesario establecer su perfil de seguridad a largo plazo, en relación con los efectos de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, reacciones de hipersensibilidad, lesiones cutáneas, etc.), los efectos sobre el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar pancreatitis.

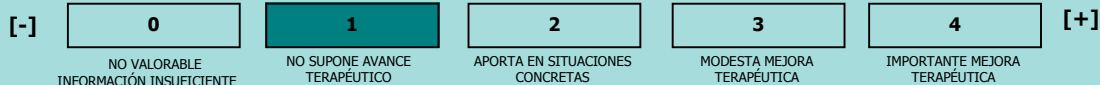
Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▲ **Trajenta**® (Boehringer Ingelheim)
5 mg 30 comprimidos (59,95 €)

Condiciones de Dispensación: Receta médica.
Comercializado en Febrero 2012
Evaluado en Agosto 2012



Ninguna mejora de eficacia frente al resto de antidiabéticos orales y desconocimiento de la seguridad a largo plazo.

INDICACIONES^{1,2}

Indicada junto con la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con DM2 para mejorar el control glucémico

Como monoterapia:

-en pacientes en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

En combinación:

-con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.

-con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos me-

dicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

-con insulina con o sin metformina, cuando estos tratamientos solos, con dieta y ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Inhibe la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), lo que origina un aumento de los niveles de hormonas incretinas, entre ellas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente.

POSOLOGÍA¹

La dosis es 5 mg una vez al día en monoterapia o en tratamiento combinado. Cuando linagliptina se añade a metformina debe mantenerse la dosis de metformina. En combinación con sulfonilureas o insulina puede considerarse disminuir la dosis de estos fármacos para disminuir el riesgo de hipoglucemia. Puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día.

EFICACIA CLÍNICA

Su eficacia y seguridad se han evaluado en cuatro estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego de 24 semanas de

duración y controlados con placebo en pacientes con DM2, uno en monoterapia⁴ y tres en terapia combinada, con metformina⁵ con metformina más una sulfonilurea⁶ y con pioglitazona⁷, esta última es una indicación no aprobada. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales.

En el estudio que evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina en monoterapia frente a placebo⁴ se observó en el grupo de linagliptina una mejora significativa en el cambio en los niveles de HbA_{1c} (-0,69% IC 95% -0,85 a -0,53). Esta disminución es ligeramente inferior a la observada con metformina, sulfonilureas o pioglitazona^{8,9} y similar a gliptinas¹⁰.

Los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con linagliptina (5 mg) añadida a tratamiento de base con metformina⁵ o metformina+sulfonilurea⁶ han demostrado una reducción en torno a -0,60% en el valor de HbA_{1c} respecto a placebo.

Un estudio de no inferioridad¹⁴ comparó la terapia combinada de linagliptina 5mg/día+metformina frente a glimepirida + metformina en 1.552 pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina. La reducción en el % de HbA_{1c} fue de -0,16% para el grupo de linagliptina y -0,36% para el grupo de glimepirida, cumpliendo la diferencia entre ambos grupos los criterios preestablecidos de no inferioridad (cambio medio de HbA_{1c}<0,35%), aunque la Agencia Europea del Medicamento no consideró adecuado este criterio al ser demasiado amplio teniendo en cuenta los efectos del tratamiento observados con linagliptina y glimepirida.

SEGURIDAD

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza y artralgia.

La incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se administra junto con una sulfonilurea. En el ensayo de triple terapia la combinación linagliptina+metformina+sulfonilurea mostró un

aumento del riesgo de hipoglucemia respecto a linagliptina+metformina+placebo (22,7% frente a 14,8%).

Tras su comercialización se han notificado casos de pancreatitis aguda. La FDA y la EMA han alertado sobre este riesgo con los inhibidores de la DPP-4 y están pendientes de emitir sus conclusiones.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones especiales de empleo¹:

No debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Niños y adolescentes: no hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

Ancianos: no se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia clínica en >80 años es limitada.

Embarazo y lactancia: no debe utilizarse.

Interacciones¹

La linagliptina es un inhibidor del isoenzima CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo de débil a moderado. También es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P).

Presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos. No altera la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales de forma clínicamente relevante.

Rifampicina disminuye un 43,8% la concentración plasmática máxima de linagliptina por lo que en combinación con inductores potentes de la gp-P podría no conseguir una completa eficacia. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la gp-P y el CYP3A4 como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

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

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{22,23} consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. Las gliptinas pueden considerarse en terapia doble²³ como alternativa 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 si la ganancia de peso es relevante.²³

Establecer el papel de la linagliptina en el tratamiento de la DM2 resulta difícil porque las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas. No se conocen sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad, ya que en todos los ensayos de eficacia la variable principal es la variación de la HbA_{1c}. Al estudiar el tratamiento con linagliptina en monoterapia o en terapia combinada se ha observado una reducción en el %HbA_{1c} respecto a placebo de 0,6%^{2,20} inferior a la obtenida en otros estudios con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%)^{8,9} y similar a sitagliptina (0,7%)^{10,21}, saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%)²¹. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en los ensayos pivotaes⁴⁻⁶ alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA_{1c} con linagliptina.

La linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave. Actualmente no existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas clínicamente significativas respecto al resto de antidiabéticos orales en cuanto a eficacia y su perfil de seguridad a largo plazo no está suficientemente establecido en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4, en especial los relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.). También se requiere conocer los efectos sobre el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar pancreatitis.

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