

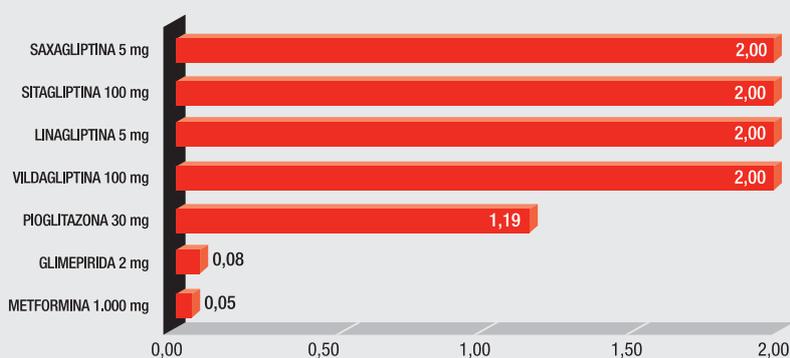
01/2013

# Linagliptina (▲Trajenta®) en pacientes con diabetes tipo 2

## Otro inhibidor más de la DPP-4... el cuarto



Coste diario del tratamiento (€)



- La linagliptina está autorizada para el tratamiento de la DM2 en monoterapia sólo cuando la metformina no se tolera.
- Se autoriza su utilización en doble terapia con metformina o con insulina y, en triple terapia, con metformina y sulfonilureas o con metformina e insulina.
- Lo único que ha demostrado en los ensayos de eficacia es una reducción respecto a placebo del 0,6%, de magnitud limitada. No se ha evaluado su efecto sobre la mortalidad.
- En un ensayo la combinación linagliptina + metformina fue estadísticamente inferior a la glimepirida + metformina.
- No existe evidencia de que la linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, a diferencia de la sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina.
- No hay datos sobre su seguridad a largo plazo. Los posibles riesgos están relacionados con el sistema inmunitario, cardiovascular, así como con la posibilidad de desarrollar pancreatitis.

### Indicaciones<sup>1,3</sup>

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal. En pacientes en los que la dieta y el ejercicio junto con metformina, metformina + sulfonilurea o insulina con o sin metformina no logren un control glucémico adecuado.

### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Inhibe a la enzima DPP-4 lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón. La biodisponibilidad es del 30%. Se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. La vida media de elimi-

**Ninguna mejora de eficacia. Seguridad a largo plazo desconocida**



nación es de 11,4 horas. Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta inalterada en las heces y el 5% en orina.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis es de 5 mg/d. Puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día.

### Eficacia clínica

El informe de autorización de la EMA2 incluyó cuatro estudios principales de 6 meses de duración y controlados con placebo. De ellos, uno en monoterapia<sup>4</sup> y tres en terapia combinada, con metformina<sup>5</sup>, con metformina más una sulfonilurea<sup>6</sup> y con pio-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

glitazona<sup>7</sup> (indicación no aprobada). Dos estudios no publicados evaluaron la combinación de linagliptina e insulina con o sin metformina. En todos los estudios la variable principal fue la reducción de la glucos hemoglobina (HbA1c) con respecto a los valores basales. Solo se han valorado variables intermedias, por lo que se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones en la DM2.

#### Estudios frente a placebo:

**En monoterapia.** En un estudio<sup>4</sup> en el que se comparó linagliptina frente a placebo se observó una mejora significativa en los niveles de HbA1c (cambio de -0,69%, IC95%: -0,85 a -0,53, en comparación con placebo).

**En combinación con metformina.** En un estudio<sup>5</sup> con pacientes no controlados con metformina, se comparó el efecto de la adición de linagliptina o placebo. La diferencia en la disminución de la HbA1c fue de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50).

**En combinación con metformina + sulfonilurea.** En un estudio<sup>6</sup> con pacientes no controlados adecuadamente con la combinación (metformina + sulfonilurea), se analizó la adición de linagliptina frente a placebo. La diferencia en el %HbA1c entre el grupo linagliptina respecto al grupo placebo fue de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50).

En los estudios principales<sup>4-7</sup> se ha observado diferente respuesta en el cambio de la HbA1c del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, por lo que la diferencia en el %HbA1c del grupo linagliptina respecto al grupo placebo fue superior en los pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos/europeos (-0,50%)/(-0,57%), dato en el límite de la relevancia clínica<sup>2</sup>. El porcentaje de pacientes incluidos en estos estudios<sup>4-6</sup> que alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA1c con linagliptina fue del 47% al 58%.

#### Estudio frente a glimepirida:

**En combinación con metformina.** En un estudio<sup>14</sup> de no inferioridad con pacientes no controlados con metformina, se comparó la adición de linagliptina o glimepirida. Tras 2 años de duración del ensayo, la diferencia entre ambos grupos fue de 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30), cumpliendo el criterio de no inferioridad. Sin embargo, la linagliptina fue estadísticamente inferior a glimepirida. La EMA<sup>2</sup> consideró que este estudio de no inferioridad no estaba adecuadamente diseñado. Además, aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no recibieron la dosis máxima de 4 mg/día. El 24,7% de los pa-

cientes del grupo de linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida. Hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento de linagliptina por falta de eficacia respecto a glimepirida (5,8% frente a 1,9%).

#### Seguridad

##### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): hipoglucemia. Poco frecuentes (1/1.000 a  $< 1/100$ ): nasofaringitis, tos. Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, pancreatitis. En la experiencia postcomercialización se identificaron, con frecuencia rara, angioedema y urticaria.

##### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

##### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

No utilizar en pacientes con DM tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Riesgo de hipoglucemia en combinación con sulfonilureas o insulina, considerar una reducción de dosis de sulfonilurea o insulina.

##### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo y lactancia:** no debe utilizarse. **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis. **Insuficiencia hepática:** no se requiere ajuste de dosis, pero la experiencia clínica es limitada. **Niños:** no hay datos. **Anianos:** no se precisa un ajuste de dosis, pero la experiencia clínica en pacientes  $> 80$  años es limitada.

##### Interacciones<sup>1</sup>

La rifampicina disminuye la concentración máxima de linagliptina (43,8%), por lo que se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo.

##### Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup>

Incluye el estudio en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, mayores de 80 años, y la posibilidad de producir pancreatitis, cáncer, lesiones cutáneas y reacciones de hipersensibilidad e infecciones.

##### Lugar en la terapéutica

En el tratamiento de la DM2 la metformina se considera como primera opción cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio, y se puede añadir

una sulfonilurea para mejorar el control<sup>22,23</sup>. Las gliptinas<sup>24</sup> pueden ser consideradas como de segunda o tercera línea en terapia combinada. En terapia doble<sup>23</sup>, las gliptinas serían una alternativa a las sulfonilureas cuando estas están contraindicadas, no se toleran, o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante. En terapia triple, podrían indicarse en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea si la ganancia de peso es relevante<sup>23</sup>. La guía NICE<sup>22</sup> recomienda a los seis meses de tratamiento valorar la continuidad, si la reducción de la HbA1c es  $< 0,5\%$  suspender la gliptina.

En los ensayos controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con linagliptina en monoterapia o en terapia combinada, han mostrado una reducción en la HbA1c respecto a placebo del 0,6%<sup>2,20</sup>, inferior a la observada en otros estudios con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%)<sup>8,9</sup> y similar a sitagliptina (0,7%)<sup>10,21</sup>, saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%)<sup>21</sup>. Solo existe un estudio con comparador activo, en el que la combinación de linagliptina + metformina mostró ser estadísticamente inferior a glimepirida + metformina.

La linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave, mientras que la sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina sí requieren ajuste de dosis. Este posible beneficio no es tal cuando se utiliza en terapia combinada con metformina, al estar esta contraindicada cuando el aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min. Actualmente no existe evidencia de que la linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.

El perfil de seguridad a largo plazo de la linagliptina no está suficientemente establecido. Es necesario establecerlo 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.

##### Presentaciones

Trajenta<sup>®</sup> (linagliptina) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH) 5 mg 30 comp (59,95 €) Jentaduet<sup>®</sup> (metformina + linagliptina) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH) 850 mg / 2,5 mg 60 comp (65,57 €); 1000 mg / 2,5 mg 60 comp (65,57 €).

##### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la linagliptina disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea

#### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

#### COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal