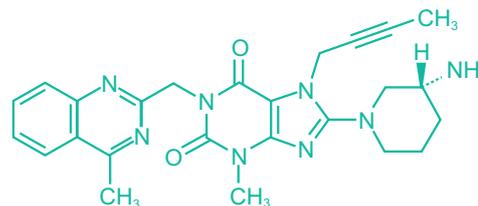


# LINAGLIPTINA

## DIABETES MELLITUS TIPO 2



**AUTORES:** Almudena Mancebo González. Área IV del SMS.

**REVISORES:** Montserrat Llopis Fernández, Área V del SMS.  
José María Alonso Herreros. Área VII del SMS.

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Trajenta® 5mg (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH).

**GRUPO TERAPÉUTICO:** Inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4). Código ATC: A10BH.

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Receta médica y aportación reducida (CICERO).

**FECHA DE AUTORIZACIÓN EN ESPAÑA Y PROCEDIMIENTO DE REGISTRO:** 14/09/2011, procedimiento centralizado.

**FECHA DE LA COMERCIALIZACIÓN:** 02/2012

### 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica multifactorial con un elevado impacto socio-sanitario, cuya prevalencia estimada en España es del 13,8% (1). Actualmente son varios los grupos de fármacos dirigidos a disminuir los niveles de glucemia, pero no están exentos de efectos adversos. Linagliptina es el último fármaco comercializado del grupo inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (también llamados gliptinas) y del que existen tres fármacos más: sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, que puede ofrecer una nueva alternativa en el tratamiento de la DM2.

### 2. DATOS CLÍNICOS (2)

#### 2.1 Indicaciones autorizadas en España

Linagliptina (Trajenta®) está indicado en el tratamiento de DM2 para mejorar el control glucémico en adultos: En *monoterapia* para pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos 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 estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Con insulina, con o sin metformina, cuando esta pauta posológica sola, con dieta y ejercicio, no proporcione un control glucémico adecuado.

#### 2.2 Posología y forma de administración

La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina. Cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea + metformina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

#### Poblaciones especiales:

**Insuficiencia renal:** No se requiere un ajuste de dosis.

**Insuficiencia hepática:** Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis pero no se dispone de experiencia clínica.

**Pacientes de edad avanzada:** No se precisa un ajuste de dosis, sin embargo la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada.

**Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y la eficacia.

**Forma de administración:** Trajenta® puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida

### resumen

- > Linagliptina es el último fármaco comercializado de los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4).
- > Está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en monoterapia tras intolerancia o contraindicación de metformina por insuficiencia renal; en terapia dual con metformina y/o insulina; y en triple terapia con metformina y sulfonilurea. No está indicado en combinación dual con sulfonilureas o pioglitazona.
- > Respecto al resto de gliptinas, presenta la ventaja de que no es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal, aunque no se ha evaluado en enfermedad renal terminal o diálisis.
- > Los datos de eficacia derivan de estudios realizados frente a placebo, consiguiendo reducciones en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de pequeña magnitud (0,6%). En el único estudio comparativo frente a

glimperida, linagliptina + metformina resultó estadísticamente inferior a glimepirida + metformina, aunque cumpliese el criterio de no inferioridad preestablecido.

> La incidencia total de efectos adversos fue comparable a placebo. Los episodios de hipoglucemias fueron mayores cuando se asoció linagliptina a metformina y sulfonilurea. Se registraron además: nasofaringitis, tos, artralgias, dolor de espalda y trastornos gastro-intestinales. No disponemos de datos de seguridad a largo plazo, así como en las complicaciones crónicas de la diabetes o pancreatitis.

> Su coste es elevado respecto a la terapia antidiabética de referencia.

> En conclusión, se recomienda reservar linagliptina en pacientes con insuficiencia renal, riesgo marcado de hipoglucemias y cuando no se tolere o estén contraindicadas las terapias farmacológicas de primera línea (metformina, sulfonilureas y/o insulina).

### VALORACION: C: Nula o muy pequeña mejora terapéutica

Más información en <http://www.murciasalud.es/gftb.php?opt=novedades&idsec=474>

una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

### 2.3 Mecanismo de Acción

Linagliptina es un inhibidor selectivo y reversible de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una enzima que degrada rápidamente las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa). El nivel de estas hormonas se incrementa tras la ingesta de alimentos y estimulan a las células beta pancreáticas, produciendo un aumento en la secreción y biosíntesis de insulina. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática.

### 2.4 Farmacocinética

Se absorbe de forma rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas tras 1,5 horas de la dosis, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 30%. Se distribuye ampliamente en los tejidos y, a concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80% de linagliptina se une a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina es de aproximadamente 12 horas. Su metabolito principal es inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad IDPP-4. Aproximadamente el 80% se elimina en las heces y el 5% en la orina.

### 3. EFICACIA

Linagliptina en *monoterapia* y frente a placebo, se evaluó en pacientes naïve o tratados con algún hipoglucemiante (3); y en pacientes para los que el tratamiento con metformina es inapropiado, por intolerancia o por estar contraindicada debido a insuficiencia renal (4). Se alcanzaron reducciones significativas en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de -0,69% y -0,60%, respectivamente, desde un nivel basal de aproximadamente 8% en ambos estudios. Como objetivos secundarios, linagliptina mostró mejoras en la glucosa plasmática en ayunas y en la glucosa postprandial a las 2 horas, y la incidencia de hipoglucemias fue comparable a placebo. En *terapia dual*, se ha evaluado junto a metformina, alcanzando reducciones significativas de HbA1c de -0,64% comparado con placebo (5). En combinación con pioglitazona (6) o sulfonilurea (7) (fuera de ficha técnica) obtuvo resultados de menor magnitud. Con pioglitazona produjo un aumento de

peso de +1,1 kg respecto a placebo (IC95%: 0,2 a 2) (6). Linagliptina 5 mg asociado a dosis bajas de metformina (500 mg 2 veces al día) mostró una reducción en el HbA1c similar a la que se observó con dosis elevadas de metformina en monoterapia (1000 mg 2 veces al día) (-1,3 vs -1,2) (8). La **terapia triple** con metformina y sulfonilurea, se evaluó en un ensayo de 24 semanas de duración y mostró una mejora significativa en el % HbA1c de -0,62% en comparación con placebo (IC95%: -0,73 a -0,50; P<0,0001) (9). El tratamiento con **insulina sola o en combinación** con metformina y/o pioglitazona (10), proporcionó una mejora de -0,65% desde un nivel basal medio de HbA1c de 8,3% a la semana 24 y una dosis de insulina estable (40,1 UI). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos, el efecto sobre el perfil lipídico fue insignificante y la incidencia de hipoglucemia fue similar a placebo tras 52 semanas de tratamiento (30,27% vs 31,27%).

Solo se dispone de un estudio comparativo de no inferioridad y de 104 semanas de duración, que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media: 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia. Las reducciones medias de HbA1c fueron de -0,16% con linagliptina y -0,36% con glimepirida (diferencia de 0,20% [97,5% IC: 0,09 a 0,299]). Es importante destacar que el número de abandonos por falta de eficacia fue superior en el grupo de linagliptina que con glimepirida (5,8% vs 1,9%). El 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no recibieron la dosis máxima (4 mg/día) y el 24,7% de los pacientes con linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5%) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36,1%), así como la reducción del peso corporal (-1,39 con linagliptina frente a + 1,29 kg con glimepirida) (11).

En pacientes con **insuficiencia renal grave**, la administración de linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA1c de -0,59% en comparación con placebo tras 12 semanas, durante las cuales los tratamientos glucémicos de base se mantuvieron estables (12). El 80,5% de los pacientes recibieron insulina como terapia de base, sola o en combinación con otros antidiabéticos orales, tales como sulfonilurea, glinida y pioglitazona. En un periodo adicional de seguimiento

hasta las 52 semanas, se permitieron ajustes de dosis y se obtuvo una diferencia -0,72%. La incidencia de hipoglucemia fue superior en el grupo de linagliptina, aunque no hubo ninguna diferencia en acontecimientos hipoglucémicos graves. En pacientes de **edad avanzada (edad ≥ 70 años)** e insuficiente control glucémico a pesar de tratamiento con metformina y/o sulfonilurea y/o insulina, linagliptina produjo reducciones de -0,64% en comparación con placebo después de 24 semanas (13). No se observaron diferencias significativas en el peso corporal de estos dos últimos estudios.

## 4. SEGURIDAD

### 4.1 Reacciones Adversas

La incidencia total de efectos adversos fue comparable a placebo (63,1% vs 60,3%). Una de las reacciones más frecuentes fue la hipoglucemia, aunque la incidencia global fue pequeña (un 6,2% de los pacientes) (2). El mayor porcentaje de episodios de hipoglucemia fue observado cuando se asociaba a metformina y sulfonilurea (22,7% vs 14,8%) (9). Otras reacciones adversas fueron: nasofaringitis, tos, artralgias, dolor de espalda, dolor de cabeza, y trastornos gastrointestinales. Como reacciones graves y raras, se observaron reacciones de hipersensibilidad, mialgias y pancreatitis (5 acontecimientos en 4.302 pacientes que recibieron linagliptina frente a 1 acontecimiento en 2.364 pacientes que recibieron placebo) (2). En poblaciones especiales (insuficiencia renal y edad ≥ 70 años) se observó un aumento de episodios de hipoglucemia frente a placebo (63,2% vs 49,2% y 22,84% vs 16,46%, respectivamente en ambos estudios) (12; 13).

Un meta-análisis evalúa el riesgo cardiovascular de linagliptina en 8 ensayos clínicos de fase III y 5.239 pacientes con DM2 (14). El tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable, resultó significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados (voglibosa y glimepirida) y a placebo (HR =0,34; IC 95% 0,17-0,70). El número de acontecimientos cardiovasculares en los ensayos clínicos fue bajo e imposibilita la obtención de resultados concluyentes.

### 4.2 Contraindicaciones y precauciones. (2)

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento

de la cetoacidosis diabética. Se recomienda precaución, cuando linagliptina se utilice en combinación con una sulfonilurea (y metformina) o insulina. Si hay sospechas de pancreatitis, interrumpir el tratamiento.

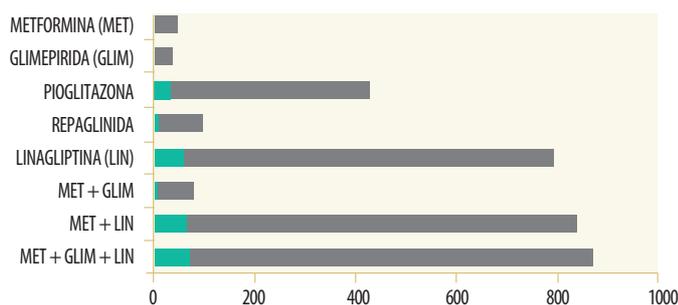
### 4.3 Interacciones. (2)

Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 y sustrato de la glicoproteína-P (por lo que puede inhibir el transporte de digoxina de forma leve). No tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (levonorgestrel o etinilestradiol) o ritonavir. Con rifampicina, sin embargo, se produjo un descenso en el AUC y la C<sub>máx</sub> de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8%, pudiendo ocasionar una pérdida de eficacia.

### 4.4 Farmacovigilancia. (2)

En la experiencia post-comercialización, se han notificado espontáneamente pancreatitis aguda (reacción adversa grave observada también con el resto de gliptinas). Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos: dolor abdominal grave y persistente.

#### Coste DDD mensual/anual



#### Datos de la Región de Murcia

| Principio Activo       | DDD 2011      | DDD 2012     | Importe 2011 (€) | Importe 2012 (€) |
|------------------------|---------------|--------------|------------------|------------------|
| METFORMINA             | 7.229.981,85  | 6.828.942,71 | 1.097.460,70     | 887.714,06       |
| SULFONILUREAS          | 10.817.321,67 | 9.603.998,33 | 1.273.348,88     | 884.413,01       |
| GLIPTINAS              | 2.310.994,00  | 2.715.978,00 | 4.645.260,64     | 5.565.249,42     |
| METFORMINA + GLIPTINAS | 6.302.254,00  | 7.329.876,00 | 13.773.553,62    | 16.038.262,50    |

**La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.**

**Comité editorial:** Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Consuelo García Motos, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Inmaculada Sánchez Martínez, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

**Edita:**  
Servicio Murciano de Salud  
**ISSN:**  
1887-228X  
**Depósito Legal:**  
D.L. 1818-2006  
**Diseño y Maquetación:**  
Publicidad líquida  
**Imprime:**  
Selegráfica

## BIBLIOGRAFÍA

- Soriquer F, Goday A, Bosch-Cornas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes Study. *Diabetologia*. 2012; 55:88-93.
- Ficha técnica de Trajenta® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf)) Consultada: Enero 2013.
- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Mar; 13(3):258-67.
- Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec 14(12):1145-1154.
- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. 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 Obes Metab*. 2011 Jan; 13(1):65-74.
- Gomis P, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. 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 Obes Metab*. 2011 Jul; 13(7):653-61.
- Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, von Eynatten M, Woerle HJ. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2012 Sep; 34(9):1909-1919.
- Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jun; 14(6):565-74.
- Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. 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.
- Ensayo clínico: NCT00954447. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy. No publicado. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>. Consultada: Febrero 2013.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Aug 4; 380(9840):475-83.
- McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. 2013. *Diabetes Care* 36:237-244.
- Ensayo clínico: NCT00641043: Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg) Administered Orally Once Daily Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients (Age ≥ 70 Years) With Insufficient Glycaemic Control (HbA1c >= 7.0) Despite Metformin and/or Sulphonylurea and/or Insulin Therapy. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>. Consultada: Febrero 2013.
- Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Jan 10; 11:3.
- BOT - Base de datos del medicamento. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>. Consultada: Febrero 2013.
- ATC/DDD Index 2013. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Consultada: Febrero 2013.

Si desea recibir la Hoja de evaluación de Medicamentos en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email [gesfarma-sms@carm.es](mailto:gesfarma-sms@carm.es), indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también (incluida la versión larga) en <http://www.murciasalud.es>