



## HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

### Dirección Territorial de Melilla Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Centro de Información del Medicamento

### LINAGLIPTINA

#### INTRODUCCIÓN

LINAGLIPTINA (LIN) es el cuarto inhibidor selectivo de la dipeptidilpeptidasa-4 (inhibidores DPP-4 o gliptinas) comercializado en nuestro país. Su perfil de seguridad y eficacia parece similar al de otras gliptinas autorizadas, pero sus propiedades farmacocinéticas específicas pueden convertirla en la opción más conveniente en grupos especiales de pacientes, siempre que estos requieran un inhibidor DPP-4.

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

LIN está indicada en pacientes adultos con DM2 para mejorar el control glucémico:

- bien como **monoterapia**, si la dieta y el ejercicio no son suficientes y Metformina (MET) no es apropiada por intolerancia o por contraindicación debida a insuficiencia renal,
- o bien **añadida** a MET, o a sulfonilurea (SU) y MET (MET+SU), cuando estos tratamientos más la dieta y el ejercicio no consiguen un buen control glucémico.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada de LIN es de un comprimido de 5 miligramos (mg) una vez al día (1/d), a cualquier hora del día y con independencia de las comidas. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

No es necesario ajustar la dosis de LIN en poblaciones especiales como son los pacientes de edad avanzada, o aquellos con insuficiencia renal o hepática. No obstante, la experiencia clínica en individuos >75 años o con insuficiencia hepática es limitada, lo que aconseja emplear LIN con precaución en esos pacientes.

#### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

LIN es un inhibidor potente y selectivo de larga duración, competitivo y reversible de la DPP-4. Esta acción prolonga la actividad y aumenta los niveles de las hormonas incretinas [polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y péptido 1 análogo de glucagón (GLP-1)], lo que resulta en un aumento de la secreción de insulina y una disminución de la de glucagón, todo ello dependiendo de la glucemia, y un retraso en el vaciamiento gástrico. Estas acciones en su conjunto mejoran el control de la glucemia tras las comidas.

LIN se absorbe rápidamente (Tmax 1,5-2,5 h), con una biodisponibilidad absoluta del 30% (menor que otras gliptinas). Las comidas ricas en grasas y calorías prolongan la Tmax y disminuyen la Cmax pero sin trascendencia clínica. Se distribuye extensamente. La unión a proteínas plasmáticas depende inversamente de su concentración plasmática (la primera descendiendo del 99% al 83%, conforme asciende la segunda). Apenas se metaboliza en el hígado, dando metabolitos inactivos. El 90 % de la dosis se elimina inalterada y un 80% por las heces. La semivida terminal es muy elevada (11,4h) como consecuencia de su disociación lenta de la DPP-4<sup>2</sup>.

#### EFICACIA CLÍNICA<sup>1</sup>

La evaluación de la eficacia de LIN incluyó 8 ensayos clínicos en Fase III<sup>1-6</sup>.

Los 4 ensayos principales son los únicos publicados hasta el momento<sup>3,6</sup>. Estos 4 ensayos contaron con un diseño similar: multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con Placebo (PLA) y con un periodo de lavado de 6 semanas<sup>3-5</sup>, seguido de una fase abierta con PLA de 2 semanas y de la fase de tratamiento doble ciego de 24 semanas. El objetivo común fue comprobar la superioridad de LIN 5 mg 1/d frente a PLA, tanto en monoterapia<sup>3</sup>

como añadidos a otros ADO<sup>4,6</sup>, para lo que se empleó como variable principal de eficacia la reducción de la HbA1c con respecto al valor basal y entre las variables secundarias la glucosa plasmática en ayunas (GPA). El análisis de los resultados se realizó sobre la población que recibió al menos una dosis de medicamento (FAS), empleando para las pérdidas la última observación tomada (LOCF).

Por el momento, no se conocen sus efectos a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2, ni sobre morbilidad.

El ensayo en **monoterapia** incluyó a pacientes no tratados previamente o no controlados con otros ADO [excepto Tiazolidindionas (TZD)]. LIN resultó superior a PLA al reducir la HbA1c, con una diferencia estadística y clínicamente significativa (-0,69%)<sup>3</sup>.

En **terapia combinada**<sup>2,4-6</sup>, los 3 ensayos principales restantes analizaron la adición de LIN o PLA tanto a MET (≥1500mg/día)<sup>4</sup> como a la combinación de SU+ MET<sup>5</sup>, en **pacientes no controlados** con dichos tratamientos, así como el empleo como **terapia inicial** en pacientes no tratados o no controlados con ADO de LIN y PIOGLITAZONA (PIO 30mg)<sup>6</sup>. En todos ellos, LIN procuró reducciones de la HbA1c superiores a PLA y diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. Sin embargo, en el ensayo con PIO, la diferencia favorable a LIN fue muy modesta (-0,51%), lo que unido al escaso número de pacientes no controlados con TZD incluidos inicialmente en el ensayo, llevó a rechazar cualquier indicación de uso de LIN junto a TZD<sup>2</sup>.

Ensayos principales<sup>2-6</sup>.

	Trat.	%HbA1c			GPA (mg/dl)			
		n	Inicio	Cambio	Dif (IC)	n	Cambio	Dif (IC)
1218.1	LIN	333	8,00	-0,44	-0,69	318	-8,5	-23,3
6 <sup>3</sup>	PLA	163	8,00	0,25	(-0,85,-0,53)	149	14,8	(-30,4,-16,3)
1218.1	LIN+MET	513	8,09	-0,49	-0,69	495	-10,7	-21,1
7 <sup>4</sup>	PLA+MET	175	8,02	0,15	(-0,78,-0,50)	159	10,5	(-27,3,-15,0)
1218.1	LIN+(MET+SU)	778	8,15	-0,72	-0,62	739	-4,6	
8 <sup>5</sup>	PLA+(MET+SU)	262	8,14	-0,10	(-0,73,-0,50)	248	8,1	
1218.1	LIN+PIO	252	8,60	-1,06	-0,51	243	-32,6	-14,2
5 <sup>6</sup>	PLA+PIO	128	8,58	-0,56	(-0,71,-0,30)	122	-18,4	(-21,1,-7,3)

n: Población de análisis: FAS ("Full Analysis Set": todos los sujetos randomizados y que recibieron al menos una vez el tratamiento) y LOCF ("Last Observation Carried Forward": última observación tomada). Cambio medio ajustado. Dif.: (LIN+PIO)-(PLA+PIO); IC 95%: Intervalo de Confianza 95%.

Un análisis conjunto de los resultados de estos 4 ensayos incluido en la evaluación europea, confirmó la capacidad de LIN para reducir la Hb1Ac con independencia del sexo, edad, raza o región geográfica de los pacientes, pero puso de manifiesto que las diferencias con PLA obtenidas en la población caucásica/europea (-0,5%/-0,4%) eran menores que en la asiática (-0,8%), hasta el punto de que se podía cuestionar la relevancia clínica del efecto en esa población<sup>2</sup>. Además, y como sucede con otros ADO, evidenció una asociación positiva entre el nivel basal de Hb1Ac y la capacidad de LIN para reducirlo, de tal manera que las diferencias con PLA oscilaron entre -0,33% y -0,74%, según se partiera de una Hb1Ac basal <7,0% o ≥9,0%<sup>2</sup>.

Entre los 4 ensayos complementarios restantes destacan por una parte, un estudio en monoterapia de 18 semanas, que demostró la superioridad de LIN frente a PLA en la reducción de la Hb1Ac en pacientes intolerantes a MET (fundamentalmente intolerancia digestiva). Y, por otra, un ensayo de 52 semanas de no-inferioridad frente a Glimepirida (GLI) con pacientes no controlados con MET, en el que se confirmó la hipótesis de no inferioridad, pero que no sirvió para autorizar la indicación de LIN junto a SU, por la amplitud excesiva del margen de no inferioridad seleccionado y por el empleo de una dosis de GLI inferior a su dosis máxima autorizada (dosis media de 3 mg/d).

LIN no se ha comparado con otras gliptinas, ni con otros ADO, salvo GLI y un inhibidor de la alfa-glucosidasa no autorizado en nuestro país (Vogliibosa). Tampoco se ha ensayado junto a insulina.

**EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>**

Las reacciones adversas relacionadas con la medicación en los estudios frente a PLA fueron ligeramente más frecuentes con LIN (10,4% frente 8,5%). Entre ellas destacan las hipoglucemias (5,0% frente 2,4%), que se presentaron fundamentalmente cuando el base fue MET+SU.

LIN generó reacciones adversas graves poco frecuentes o de frecuencia no conocida como pancreatitis o reacciones de hipersensibilidad de tipo anafiláctico (angioedema o alteraciones exfoliativas en la piel), al igual que otros inhibidores DPP-4. Las nasofaringitis, sin embargo, se presentaron de forma similar que PLA<sup>2</sup>.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>**

LIN está contraindicada en caso de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes. Y no debe utilizarse durante el embarazo, ni en la lactancia, ni en pacientes menores de 18 años, así como en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Por otra parte, LIN debe administrarse con precaución en pacientes >75 años o con insuficiencia hepática. Y también cuando se asocia a SU, por el aumento del riesgo de hipoglucemias, que sin embargo se puede minimizar reduciendo la dosis de SU.

**INTERACCIONES<sup>1</sup>**

El riesgo de interacciones con LIN se ha demostrado bajo. Aunque la administración concomitante de inductores potentes de la glicoproteína-P y del citocromo P540 (CYP3A4), como rifampicina, reduce sensiblemente la biodisponibilidad de LIN y por tanto su capacidad para inhibir la DPP-4.

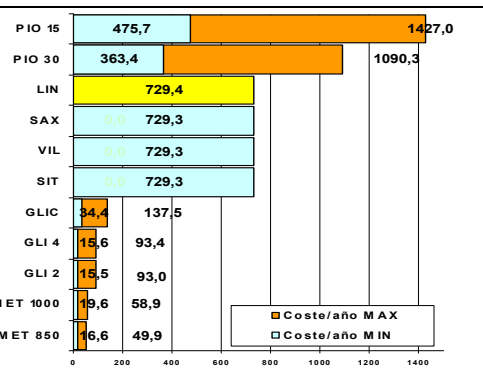
**CONCLUSIONES**

• Los inhibidores de la DPP-4 se recomiendan como alternativa a las SU en el segundo escalón de tratamiento de la DM2 junto a

MET, cuando las SU están contraindicadas o no se toleran, o cuando las personas tengan un riesgo significativo de hipoglucemias o de sus consecuencias, como ocurre en personas mayores, o con trabajos peligrosos o con determinadas circunstancias sociales como vivir solos. También pueden ser la opción a elegir en lugar de PIO o SU cuando un incremento de peso sea inasumible para el paciente<sup>9</sup>.

- LIN ha demostrado su eficacia respecto a PLA sobre variables intermedias como la reducción adicional de la HbA1c entre 0,3 y 0,7%.
- El perfil de seguridad de LIN es semejante a otros inhibidores de la DPP-4, puesto que se tolera bien en general, ya que no presenta efectos sobre el peso, y la incidencia de hipoglucemias es similar a PLA, salvo cuando se asocia a SU+MET, pero también es verdad que no está exenta del riesgo de aparición de reacciones graves de hipersensibilidad o pancreatitis.
- LIN tiene un perfil farmacocinético favorable en el que destaca su eliminación biliar y su metabolismo hepático escaso. Estas propiedades se traducen en limitadas restricciones o precauciones de empleo en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática y, sobre todo, en la ausencia de las mismas y de la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- LIN sale al mercado con la indicación en monoterapia cuando MET sea inapropiada debido a intolerancia o contraindicación por insuficiencia renal. Sitagliptina (SIT)<sup>7</sup>, y recientemente Vildagliptina (VIL)<sup>8</sup>, también se pueden emplear en monoterapia pero no con esas limitaciones.
- LIN tiene un coste muy superior a otros ADO aunque similar al resto de su clase. Como mínimo, y en función de la dosis, puede ser 8 veces más caro que las SU.
- En definitiva, nos encontramos con una gliptina más que puede aportar respecto al resto de su clase su efecto neutro sobre la función renal.
- LIN supone una **APORTACIÓN MODESTA AL ARSENAL TERAPÉUTICO** existente para mejorar el control glucémico junto a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con DM2.

Principio activo	Presentación (PVPIVA <sup>h</sup> )	Dosis*	Coste/año
<b>Linagliptina</b>	<b>TRAJENTA<sup>®</sup> 5 mg 30 comp (59,95)</b>	<b>5</b>	<b>729,4</b>
Sitagliptina	Tesavel <sup>®</sup> ; Xelevia <sup>®</sup> ; Januvia <sup>®</sup> ; Ristaben <sup>®</sup> 100 mg 56 comp (111,90)	100	729,4
Vildagliptina	Galvus <sup>®</sup> ; Xiliarix <sup>®</sup> 50 mg 56 comp (55,95)	100	729,4
Saxagliptina	Onglyza <sup>®</sup> 2,5 mg y 5 mg comp (55,95)	5	729,4
Metformina	Metformina 850 mg 50 comp (2,28)	850-2550	16,6 - 49,9
	Metformina 1000 mg 50 comp (2,69)	1000-3000	19,6 - 58,9
Pioglitazona	Actos <sup>®</sup> / Avandia <sup>®</sup> 15 mg 56 comp (72,98)	15-45	475,7 - 1427,0
	Actos <sup>®</sup> / Avandia <sup>®</sup> 30 mg 56 comp (111,52)		363,4 - 1090,3
Gliclazida	Gliclazida 30 mg 60 comp (5,65)	30-120	34,37 - 137,5
Glimepirida	Glimepirida 2 mg 120 comp (10,19)	1-6	15,50 - 92,98
	Glimepirida 4 mg 120 comp (20,48)		15,57 - 93,44



<sup>h</sup> PVPIVA: Fuente Nomenclator Digitalis marzo 2012. \*Dosis: Dosis Diaria Recomendada obtenidas de las Fichas Técnicas de los diferentes medicamentos en Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA disponibles en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>. SAX: Saxagliptina; GLIC: Gliclazida;

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Trajenta. Disponible en URL: [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)
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report. Trajenta International Nonproprietary Name: linagliptina Procedure No. EMEA/H/C/002110/0000. European Medicines Agency. 2011. EMA/604444/2011. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002110/WC500115748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf)
3. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):258-67.
4. 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;13(1): 65-74
5. 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;28(11):1352-61.
6. Gomis R, 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;13(7):653-61.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report for Januvia. International Nonproprietary Name: Sitagliptin Procedure No. EMEA/H/C/722/II/0008. Variation Assessment Report as adopted by the CHMP. European Medicines Agency. 2009. EMEA/517697/2009. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000722/WC500039130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000722/WC500039130.pdf)
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion1 (post authorisation). EMA/CHMP/966346/2011, 15 December 2011. European Medicines Agency, 2011. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000771/WC500119194.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000771/WC500119194.pdf).
9. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/liver/12165/44318/44318.pdf>

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla  
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarría González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M<sup>a</sup>. I.  
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA  
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos  
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional  
Alcalá, 56 – 28014 Madrid  
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 687-12-003-7  
Catálogo de publicaciones de la Administración del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es>