

Liraglutin® 5

Linagliptina 5 mg

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Linagliptina 5 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de acción: Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.14.15.4), una enzima que está implicada en la activación de las hormonas incretinas GLP-1 (peptido similar al glucagón 1) y GIP (polipeptido insulínotropo dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se secretan a nivel basal bajo un estímulo de la comida y aumentan la secreción de insulina después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células α pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. Linagliptina es un inhibidor de la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. Linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. Linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad $in vitro$ > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-2 o DPP-9.

Eficacia y seguridad clínica: Para evaluar la eficacia y la seguridad se realizaron 8 ensayos de fase III aleatorizados y controlados en los que tomaron parte 5.239 pacientes con diabetes tipo 2, de los que 3.139 fueron tratados con linagliptina. Estos estudios involucraron 923 pacientes de 65 años y mayores que tomaron linagliptina. También hubo 186 pacientes con insuficiencia renal leve y 143 pacientes con insuficiencia renal moderada que tomaron linagliptina.

Linagliptina una vez al día produjo mejoras significativas en el control glucémico, sin cambios clinicamente relevantes en el peso corporal. Las reducciones en la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) fueron similares en los diferentes subgrupos, incluyendo sexo, edad, insuficiencia renal leve y moderada (MCC). Se asoció un nivel más alto de HbA1c con una mayor reducción de la HbA1c. Hubo una diferencia significativa en la reducción de la HbA1c entre los pacientes asiáticos (0,8 %) y los de raza blanca (0,5 %) en el conjunto de los ensayos.

Farmacocinética: La farmacocinética de linagliptina se ha descrito ampliamente en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que es principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y con la mayor reducción a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. El aumento de linagliptina aumentó de aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intrasujeto e intersujeto del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal. El AUC de linagliptina en estado estacionario de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de la linagliptina fue en general similar en individuos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Aborrecibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la Cmax en 2 horas y disminuyó la Cmax en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC 0-72h. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de Cmax y Tmax; por tanto, linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Eliminación: La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la Cmax en 2 horas y disminuyó la Cmax en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC 0-72h. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de Cmax y Tmax; por tanto, linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Eliminación: Como resultado de la exposición oral de una única dosis de linagliptina en estado estacionario tras una única dosis de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/L hasta el 75-99 % \geq 20 nmol/L, lo que refleja la saturación de la unión de linagliptina a DPP-4. La unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración y la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

Biofarmacología: Tras una dosis oral de 10 mg de ^{14}C linagliptina, aproximadamente el 6 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de linagliptina.

Eliminación: Tras la administración de una dosis oral de ^{14}C linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 15 % de la radioactividad se excretó en la orina y el 85 % restante se eliminó en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Se llevó a cabo un ensayo abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con sujetos sanos normales como control.

En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento modesto en la exposición a linagliptina (aproximadamente 1,4 veces en comparación con el control). La exposición en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se observó que linagliptina redujera la gravedad de la insuficiencia renal. En los estudios de toxicidad o cualquier período. Por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (grave (hepatitis) o no grave (Child-Pugh)), el AUC medio y la Cmax de linagliptina fueron similares a las de los controles sanos correspondientes. No se requiere un ajuste de la dosis de linagliptina para pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Índice de masa corporal (IMC): No se requiere un ajuste de dosis en función del IMC. El IMC no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II. Los ensayos clínicos anteriores a la autorización de comercialización se han llevado a cabo hasta un IMC igual a 40 kg/m².

Sexo: No se requiere un ajuste de dosis en función del sexo. Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II, el sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina.

Personas de edad avanzada: No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad hasta los 80 años, ya que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase I y fase II.

Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años), el paciente mayor tenía 78 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

-Población pediátrica: Un ensayo pediátrico de fase 3 examinó la farmacocinética y la farmacodinámica (variación de la HbA1c con respecto al momento inicial) de 5 mg de linagliptina en niños y adolescentes con diabetes tipo 2 de 10 y 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. La relación exposición-respuesta observada fue similar, similar entre los pacientes pediátricos y adultos, aunque se estimó el efecto farmacológico menor en los pacientes pediátricos.

-Raza: No se precisa un ajuste de dosis en función de la raza. Según un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo pacientes de origen caucásico, hispano, africano y asiático de raza no blanca, no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de linagliptina. Además, en los estudios de fase I específicos en voluntarios sanos japoneses, chinos y caucásicos, se observó que las características farmacocinéticas de linagliptina eran similares.

Datos preclínicos sobre seguridad: A dosis repetidas de linagliptina de más de 300 veces la exposición humana, los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el estómago. En ratas, se observaron efectos en los órganos reproductores, testículos y órganos linfoides a más de 1.500 veces la exposición humana. En perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se observaron específicos para el perro. En monos cingolones, el hígado, los riñones, el estómago, los testículos y los ovarios, el pene, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 45 veces la exposición humana. A más de 100 veces la exposición humana, el resultado más frecuente en estos monos fue irritación del estómago.

Linagliptina y su principal metabolito no mostraron potencial genotóxico. Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas o ratones macho. No se considera que una incidencia significativamente mayor de linomas malignos en ratas hembras a la dosis más alta (>200 veces la exposición humana) sea relevante para humanos (explicación: incidencia no relacionada con el tratamiento, pero causada por una incidencia pre altamente variable). Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación a la carcinogénesis en humanos.

Teratología: En ratas, se observaron efectos en los órganos reproductores, testículos y la teratogénesis en ratas se estableció en \approx 900 veces la exposición humana. El NOAEL para la toxicidad materna, embrionaria y fetal y la descendencia en ratas fue de 49 veces la exposición humana. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a \approx 1.000 veces la exposición humana. Se obtuvo un NOAEL de 78 veces la exposición humana para la toxicidad embrionaria en conejos y para la toxicidad materna el NOAEL fue de 2,1 veces la exposición humana. Por tanto, se considera poco probable que linagliptina afecte a la reproducción en humanos a exposiciones terapéuticas.

Indicaciones: Linagliptina está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico con:

- Monoterapia:** Cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal;
- Tratamiento en combinación:** Con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado.

Posología: La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrarse linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

Personas de edad avanzada: No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

-Población pediátrica: Un ensayo clínico no mostró eficacia en pacientes pediátricos de entre 10 y 17 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento con linagliptina en niños y adolescentes. Linagliptina no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

Modo de Uso: Los comprimidos deben ingerirse por vía oral, con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Reacciones Adversas: Resumen del perfil de seguridad: En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar en los grupos de linagliptina (63,4 % frente a 59,1 %).

El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (4,3 % frente a 3,4 %). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la "hipoglucemia", observada con la combinación triple linagliptina/metformina/sulfonilurea en un 14,8 % frente a un 14,3 % en los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos controlados con placebo, un 4,9 % de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de linagliptina. De estas, un 4,0 % fueron leves, un 0,9 % fueron moderadas y un 0,1 % se clasificaron como de intensidad grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (7 acontecimientos en 6.580 pacientes que recibieron linagliptina frente a 2 acontecimientos en 4.383 pacientes que recibieron placebo).

Tabla de reacciones adversas: A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina, añadida a metformina más una sulfonilurea y añadida a insulina). Los ensayos controlados con placebo incluyeron a pacientes que se administró linagliptina en monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 6 semanas; en monoterapia con una duración \geq 12 semanas; en combinación con metformina; en combinación con metformina + sulfonilurea; en combinación con metformina y empaglifozina; en combinación con insulina, con o sin metformina.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia o en combinación según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes del MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta.

Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia o combinación en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p. ej., hipersensibilidad bronquial)	poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis Úrticaria/ Angioedema/ Úrticaria/ Exantema	rara rara poco frecuente poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Paroniquia Paroniquia Paroniquia Paroniquia	rara rara poco frecuente rara
Exploraciones complementarias	Amilasa elevada Gasa elevada*	poco frecuente frecuente

* Basado en la experiencia poscomercialización.

** Basado en los aumentos de la piasa \times 3xLSN observados en ensayos clínicos.

** Basado en el estudio de seguridad cardiovascular y renal de linagliptina (CARRELINA).

1 Reacción adversa observada en combinación con metformina más sulfonilurea.

2 Reacción adversa observada en combinación con insulina.

Estudio de seguridad cardiovascular y renal de Inagliptina (CARMELINA). En el estudio CARMELINA se evaluó la seguridad cardiovascular y renal de Inagliptina en comparación con un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con un aumento del riesgo CV basado en la existencia de antecedentes de enfermedad macrovascular o renal establecida. En el estudio se incluyó a 3.494 pacientes tratados con Inagliptina (5 mg) y a 3.494 pacientes tratados con placebo. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento convencional conforme a las directrices regionales en relación con la HbA_{1c} y los factores de riesgo CV. La incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con Inagliptina fue similar a la observada en los pacientes tratados con el placebo. Los datos de seguridad de este estudio fueron similares al perfil de seguridad de Inagliptina previamente conocido.

En la población tratada, se notificaron acontecimientos de hipoglucemia grave (que requieren asistencia) en el 3,0 % de los pacientes tratados con Inagliptina y en el 3,1 % de los tratados con el placebo. Entre los pacientes que estaban usando sulfonilureas al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,0 % en los pacientes tratados con Inagliptina y del 1,7 % en los tratados con placebo. Entre los pacientes que estaban usando insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con Inagliptina y del 4,9 % en los tratados con el placebo.

En el período de observación global del estudio, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con Inagliptina y en el 0,1 % de los tratados con el placebo.

En el estudio CARMELINA, se notificó peripnefide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con Inagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo.

Población pediátrica: En general, en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 de entre 10 y 17 años de edad, el perfil de seguridad de Inagliptina fue similar al observado en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Este medicamento se encuentra bajo Farmacovigilancia Intensiva. Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". También se puede usar usando insulina al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 4,4 % en los pacientes tratados con Inagliptina y del 4,9 % en los tratados con el placebo. Para más informaciones: farmacovigilancia.dvns@msps.gov.py

Precauciones y Advertencias - General: No se debe utilizar Inagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la diabetes gestacional.

-Hipoglucemia: Inagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo.

En los ensayos clínicos de Inagliptina en tratamiento en combinación con medicamentos con un efecto hipoglucémico no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con Inagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió Inagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo.

Se sabe que las sulfonilureas y la insulina provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se usa Inagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o insulina.

-Pancreatitis aguda: El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con Inagliptina. En un estudio de seguridad cardiovascular y renal (CARMELINA) con la mediana de un período de observación de 2,2 años, se notificó pancreatitis aguda adjudicada en el 0,3 % de los pacientes tratados con Inagliptina y en el 0,1 % de los tratados con el placebo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.

Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Inagliptina; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

-Peripnefide bulloso: Se ha observado peripnefide bulloso en pacientes tratados con Inagliptina. En el estudio CARMELINA, se notificó peripnefide bulloso en el 0,2 % de los pacientes tratados con Inagliptina y en ningún paciente tratado con el placebo. Se debe interrumpir el tratamiento si se sospecha la presencia de peripnefide bulloso.

-Uso durante el embarazo y la lactancia:

-Embarazo: No se ha estudiado el uso de Inagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Inagliptina durante el embarazo.

-Lactancia: Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de Inagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Inagliptina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

-Fertilidad: No se han realizado estudios sobre el efecto de Inagliptina en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de Inagliptina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas y/o insulina.

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda, peripnefide bulloso y en pacientes tratados concomitantemente con una sulfonilurea y/o insulina.

Interacciones:

Evaluación in vitro de interacciones

Inagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitiva débil y de débil a moderado, pero no inhibe otros isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

Inagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción in vivo, se considera improbable que Inagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P.

Evaluación in vivo de interacciones

-Efectos de otros medicamentos sobre Inagliptina: Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo.

-Rifampicina: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de Inagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la Cmax de Inagliptina en estado estacionario del 39,6 % y 43,8 %, respectivamente, y de aproximadamente un 30 % en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que Inagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si estos se administran a largo plazo.

No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y feniltoina.

-Ritonavir: la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de Inagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la Cmax de Inagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % la dosis terapéutica de Inagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir.

Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de Inagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación.

Estos cambios en la farmacocinética de Inagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/éel CYP3A4.

-Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de Inagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Inagliptina en voluntarios sanos.

-Sulfonilureas: la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de Inagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida).

-Efectos de Inagliptina sobre otros medicamentos: En los estudios clínicos, como se describe a continuación, Inagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámda, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

-Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de Inagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de metformina en voluntarios sanos. Por tanto, Inagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT.

-Sulfonilureas: la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de Inagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14 % del AUC y la Cmax de glibenclámda. Puesto que glibenclámda se metaboliza principalmente por el CYP2C8, estos datos también avalan la conclusión de que Inagliptina no es un inhibidor del CYP2C8. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glicizida, tobutamida y glibemiprida) las cuales, como glibenclámda, se eliminan principalmente por el CYP2C8.

-Digoxina: la administración concomitante de dosis diarias múltiples de 5 mg de Inagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, Inagliptina no es un inhibidor del transporte in vivo mediado por la glicoproteína-P.

-Warfarina: dosis múltiples diarias de 5 mg de Inagliptina no alteraron la farmacocinética de warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única.

-Simvastatina: dosis múltiples diarias de Inagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis suprafarmacológica de 10 mg de Inagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de simvastatina aumentó en un 34 %, y la Cmax plasmática, en un 10 %.

-Anticonceptivos orales: la administración concomitante con 5 mg de Inagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol.

Sobredosis:

-Síntomas: Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de Inagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

-Tratamiento: En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej.: eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede.

En caso de sobredosis recurred al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gal. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay - Tel.: (595-21) 220 418.

Presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.



Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

Albio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Laboratorio Paraguay - Tel.: (595-21) 521 390 (P.A.)

industria@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584

Autorizado en Paraguay por la DINAVIS.

