**Diaglip (Linagliptina)**

**30 comprimidos**

**Indicaciones terapéuticas:**

Está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico como monoterapia:

- Cuando la metformina es inapropiada debido a la intolerancia, o contraindicada debido a una insuficiencia renal; tratamiento en combinación.

-En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionan un control glucémico adecuado. (Ver Precauciones y Advertencias, Interacciones con Medicamentos y Alimentos, P. Farmacodinamicas)

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo.

**Reacciones Adversas; Efectos Colaterales**:

Las reacciones adversas que pueden presentarse en pacientes que reciben Linagliptina ya sea como monoterapia o como terapia complementaria se enumeran por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥ 1/100 a <1/10), infrecuentes (≥ 1 / 1,000 a <1/100), raras (≥ 1 / 10,000 a <1 / 1,000)), muy raros (<1 / 10,000) o desconocidos.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sistema de clase de órganos. Reacción adversa** | **Monoterapia con linagliptina** | **Linagliptina + Metformina** | **Linagliptina + Metformina + Sulfoniurea** | **Linagliptina + Insulina** | **Linagliptina + Metformina + Empagliflozina** |
| **Infecciones e infestaciones.** |   |   |   |   |   |
| **Nasofaringitis** | Poco común | Poco común |  No conocida | Poco común |  No conocida |
| **Trastornos del sistema inmunológico** |   |   |   |   |   |
| **Hipersensibilidad (por ejemplo, hiperactividad bronquial)** | Poco común | Poco común | Poco común | Poco común |  No conocida |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** |   |   |   |   |   |
| **Hipoglucemia** |   |   |  Muy común |   |   |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** |   |   |   |   |   |
| **Tos** | Poco común | Poco común |  No conocida | Poco común |  No conocida |
| **Desórdenes gastrointestinales** |   |  |  |  |  |
| **Pancreatitis** | Raro |
| **Estreñimiento** |   |   |   | Poco común |   |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** |   |   |   |   |   |
| **Angioedema**  | Raro |   |
| **Urticaria** | Raro |   |
| **Erupción** | Poco común |   |
| **Penfigoide bulloso** | Raro |   |
| **Investigaciones** |  |   |   |   |   |
| **Amilasa aumentada** |  Raro | Poco común | Poco común |  No conocida | Poco común |
| **Lipasa aumentada** |  Común  |   Común |  Común  |   Común |   Común |

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

**Precauciones y Advertencias**:

*General*

La Linagliptina no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

*Hipoglucemia*

Linagliptina sobre un fondo de metformina (una sulfoniurea), la incidencia de hipoglucemia aumenta.

Se sabe que las sulfonilureas y la insulina causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se use Linagliptina en combinación con una sulfonilurea y/o insulina. Se puede considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina. (Ver Posología y Modo de Uso).

*Pancreatitis aguda*

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes que toman Linagliptina. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha pancreatitis, debe suspenderse Si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Linagliptina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

*Penfigoide bulloso*

Se puede presentar penfigoide bulloso en pacientes que toman Linagliptina. Si se sospecha penfigoide bulloso, debe suspenderse el tratamiento con Linagliptina.

**Advertencia sobre excipientes:**

-Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Colorante Amarillo Tartrazina FD&C Nº 5 puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

**Restricciones de Uso:**

Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios.

Embarazo:

El uso de Linagliptina no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Pero como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Linagliptina durante el embarazo.

*Lactancia:*

No se puede excluir un riesgo para el niño amamantado. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender de la terapia con Linagliptina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

*Insuficiencia hepática:*

No se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

La Linagliptina tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilurea y/o insulina.

**Datos farmacológicos**

**Mecanismo de Acción y Datos de Farmacocinética**:

**Propiedades Farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos utilizados en la diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH05.

**Mecanismo de acción**

La Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que participa en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1, y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa). Estas hormonas se degradan rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están involucradas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se secretan a un nivel basal bajo a lo largo del día y los niveles aumentan inmediatamente después de la ingesta de alimentos. GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis y secreción de insulina 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 de las células alfa pancreáticas, lo que resulta en una reducción en la producción de glucosa hepática. La Linagliptina se une muy eficazmente a la DPP-4 de manera reversible y, por lo tanto, conduce a un aumento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa.

La Linagliptina, en función de la glucosa, aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón, lo que resulta en una mejoría general de la homeostasis de la glucosa. La Linagliptina se une selectivamente a DPP-4 y exhibe una selectividad > 10,000 veces mayor que la actividad de DPP-8 o DPP-9*in vitro.*

**Propiedades Farmacocinética*:***

La farmacocinética de Linagliptina se ha caracterizado ampliamente en pacientes sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis de 5 mg a pacientes sanos, la Linagliptina se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax media) se produjeron 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de Linagliptina disminuyen de manera trifásica con una vida media terminal prolongada (vida media terminal de Linagliptina más de 100 horas), que está relacionada principalmente con la unión saturada y ajustada de Linagliptina a DPP-4 y no contribuye a la acumulación del medicamento. La vida media efectiva para la acumulación de Linagliptina, determinada por la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de Linagliptina, es de aproximadamente 12 horas. Después de una dosis diaria de 5 mg de Linagliptina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan con la tercera dosis. El AUC plasmático de Linagliptina aumenta aproximadamente el 33% después de las dosis de 5 mg en estado estable en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intraindividual e interindividual para el AUC de Linagliptina son pequeños (12.6% y 28.5%, respectivamente). Debido a la concentración dependiente de la unión de Linagliptina a DPP-4, la farmacocinética de Linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de Linagliptina aumenta de manera no proporcional a la dosis, mientras que el AUC no unido aumenta de manera aproximadamente proporcional a la dosis. La farmacocinética de Linagliptina es generalmente similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

**Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de la Linagliptina es de aproximadamente el 30%. La administración conjunta de una comida rica en grasas con Linagliptina puede prolongar el tiempo para alcanzar la Cmax en 2 horas y reducir la Cmax en un 15%, pero esto no genera ninguna influencia en el AUCD-72H. No se espera un efecto clínicamente relevante de los cambios de Cmax y Tmax; por lo tanto, la Linagliptina se puede administrar con o sin alimentos.

**Distribución**

Como resultado de la unión al tejido, el volumen medio aparente de distribución en estado estable después de una dosis intravenosa única de 5 mg de Linagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la Linagliptina se distribuye ampliamente a los tejidos.

La unión a la proteína plasmática de Linagliptina depende de la concentración, disminuyendo de aproximadamente 99% a 1 nmol/L a 75-89% a ≥30 nmol/L, reflejando la saturación de la unión a DPP-4 al aumentar la concentración de Linagliptina. A altas concentraciones, donde la DPP-4 está completamente saturada, el 70 80% de la Linagliptina se une a otras proteínas plasmáticas que la DPP-4, por lo que el 30-20% estaba sin unir en el plasma

**Biotransformacion**

Después de una dosis de [14C] de Linagliptina oral de 10 mg, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excreta en la orina. El metabolismo juega un papel subordinado en la eliminación de Linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3% de Linagliptina en estado de equilibrio que se encontró que era farmacológicamente inactivo y, por lo tanto, no contribuye a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma de la Linagliptina.

**Excreción**

Después de la administración de una dosis de Linagliptina [14C] oral a paciente sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó en heces (80%) u orina (5%) dentro de los 4 días de la dosificación. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 mL/min.

***Poblaciones especiales***

*Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis de Linagliptina en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

*Deterioro hepático*

No se propone un ajuste de la dosis de Linagliptina para pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

*Índice de masa corporal (IMC)*

No es necesario ajustar la dosis en función del IMC.

*Personas de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad hasta los 80 años, ya que la edad no tuvo un impacto clínicamente relevante. Los pacientes mayores (65 a 80, el paciente mayor tenía 78 años) tenían concentraciones plasmáticas comparables de Linagliptina en comparación con los pacientes más jóvenes.

*Población pediátrica*

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Linagliptina en niños. No hay datos disponibles.

**Posología y Modo de Uso:**

La dosis de Linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando se agrega Linagliptina a la metformina, la dosis de metformina debe mantenerse y la Linagliptina debe administrarse concomitantemente.

Cuando se usa Linagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Precauciones y Advertencias)

**Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal*

Para los pacientes con insuficiencia renal, no se requiere un ajuste de la dosis de Linagliptina.

*Deterioro hepático*

Los estudios farmacocinéticos sugieren que no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero que falta experiencia clínica en estos pacientes.

*Personas de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis según la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 80 años es limitada y se debe tener precaución al tratar a esta población.

*Población pediátrica*

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

**Modo de Uso:**

Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida en cualquier momento del día. Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

**Interacción con Medicamentos y Alimentos:**

**Evaluación *in vitro* de interacciones**

La Linagliptina es un competidor débil y un inhibidor basado en el mecanismo débil a moderado de la isoenzima CYP3A4 del CYP, pero no inhibe otras isoenzimas del CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP.

La Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína P, e inhibe el transporte de la digoxina mediado por la glicoproteína P con baja potencia. Sobre la base de estos resultados y estudios de interacción *in vivo,* se considera que la Linagliptina no causa interacciones con otros sustratos de P-gp.

Evaluación *in vivo* de interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Linagliptina.

*Rifampicina*:

La administración conjunta múltiple de 5 mg de Linagliptina con rifampicina, un potente inductor de glucoproteína P y CYP3A4, produjo una disminución del AUC y la Cmax de Linagliptina en el 39,6% y el 43,8%, respectivamente, y aproximadamente un 30% de DPP 4 inhibiciones en el canal. Por lo tanto, la eficacia total de Linagliptina en combinación con fuertes inductores de P-gp podría no lograrse, particularmente si se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración conjunta con otros inductores potentes de la P-glicoproteína y el CYP3A4, como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína.

*Ritonavir:*

La administración conjunta de una sola dosis oral de 5 mg de Linagliptina y dosis múltiples de 200 mg por vía oral de ritonavir, un potente inhibidor de la P-glicoproteína y CYP3A4, aumenta el AUC y la Cmax de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no unidas, que suelen ser inferiores al 1% a la dosis terapéutica de Linagliptina, aumentaran de 4 a 5 veces después de la administración conjunta con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de Linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indican que el aumento de la exposición no se asociará con un aumento de la acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de Linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se esperarían interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la P-glicoproteína/CYP3A4.

*Metformina:*

La administración concomitante de dosis múltiples tres veces diarias de 850 mg de metformina con 10 mg de Linagliptina una vez al día no alteró significativamente la farmacocinética de Linagliptina en pacientes sanos.

*Sulfonilureas:*

La farmacocinética en estado estable de 5 mg de Linagliptina no se modificó mediante la administración concomitante de una sola dosis de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

Efectos de la linagliptina en otros medicamentos.

Como se describe a continuación, la Linagliptina no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, gliburida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, lo que proporciona una evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones de los medicamentos con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glicoproteína y transportador catiónico orgánico (OCT).

*Metformina:*

La administración conjunta de dosis diarias múltiples de 10 mg de Linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato OCT, no tuvo ningún efecto relevante sobre la farmacocinética de la metformina en pacientes sanos. Por lo tanto, la Linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por OCT.

*Sulfonilureas:*

La administración conjunta de dosis orales múltiples de 5 mg de Linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) da como resultado una reducción clínicamente no relevante del 14% tanto del AUC como de la Cmax de glibenclamida. Debido a que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que la Linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se esperarán interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. Ej., Glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

*Digoxina:*

La administración conjunta de dosis diarias múltiples de 5 mg de Linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en pacientes sanos. Por lo tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por la glicoproteína P *in vivo*

*Warfarina:*

Las dosis múltiples diarias de 5 mg de Linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S (-) o R (+), un sustrato de CYP2C9, administrado en una sola dosis.

*Simvastatina:*

Las dosis múltiples diarias de Linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética en estado estable de la simvastatina, un sustrato sensible del CYP3A4, en pacientes sanos. Después de la administración de una dosis supraterapéutica de 10 mg de Linagliptina concomitantemente con 40 mg de simvastatina diariamente durante 6 días, el AUC plasmático de simvastatina se incrementó en un 34% y la Cmax plasmática en un 10%.

*Anticonceptivos orales:*

La administración conjunta con 5 mg de Linagliptina no alteró la farmacocinética en estado de equilibrio de levonorgestrel o etinilestradiol.

**Sobredosis (Signos, Síntomas, Conducta y Tratamiento):**

Síntomas

La dosis únicas de hasta 600 mg de Linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) fueron generalmente bien toleradas. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

*Tratamiento*

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear la supervisión clínica e instituir medidas clínicas si es necesario

**En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del hospital de emergencias medicas Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)**