

# ALOGLIPTINA

*Agente hipoglicemiante;  
Reduz a glicemia em jejum e pós-prandial;  
Não interfere no peso corporal.*

Nos últimos anos, o diabetes tem sido uma doença grave que afeta pacientes em todo o mundo. O diabetes tipo 2 é uma doença crônica e progressiva geralmente caracterizada por resistência à insulina e disfunção das células  $\beta$ . A dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) é uma enzima amplamente distribuída em organismos vivos e na circulação sanguínea e pode inativar o peptídeo-1 semelhante ao glucagon endógeno (GLP-1), um hormônio com tropismo para a insulina que desempenha um papel importante na promoção da secreção de insulina, inibindo a secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico, aumentando a saciedade e moderando a ingestão de alimentos.

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), uma nova classe de agentes hipoglicemiantes orais, aumentam a secreção de insulina dependente da glicose e suprimem os níveis de glucagon. Os inibidores da DPP-4 são geralmente bem tolerados devido ao seu baixo risco de hipoglicemia e outros eventos adversos. Além disso, com seu potencial para melhorar a função das células beta, um defeito fundamental do diabetes tipo 2, os inibidores DPP-4 estão se tornando um componente importante do tratamento do diabetes tipo 2.

A Alogliptina é um inibidor DPP-4 altamente seletivo, recentemente desenvolvido, que foi aprovado em muitos países em todo o mundo. A sua administração uma vez ao dia como monoterapia ou terapia combinada com outros antidiabéticos orais ou

## Nome Químico

2-[[6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxypyrimidin-1-yl]methyl]benzotrile

## Sinônimos

Vipidia®

## Classe Terapêutica

Antidiabético oral - inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)

## Fórmula molecular

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

## Dose usual

25 mg ao dia

## Benefícios do uso

- Agente hipoglicemiante;
- Melhora o controle glicêmico em adultos com Diabetes mellitus tipo 2;
- Reduz a glicemia em jejum;
- Reduz a glicemia pós-prandial;
- Baixo risco de hipoglicemia;
- Não aumenta o peso corporal.

insulina tem um potente efeito de redução da glicose que é semelhante ao de outros inibidores da DPP-4, com baixo risco de hipoglicemia e ganho de peso. Tem alta tolerabilidade devido ao baixo risco de hipoglicemia e outros eventos adversos, além disso, sua segurança cardiovascular e efetividades tem sido confirmada em diversos ensaios clínicos recentes.

## MECANISMO DE AÇÃO

Alogliptina é um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Reduz as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial de maneira dependente da glicose ao diminuir a inativação dos hormônios incretinas (por exemplo, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e glicose -polipeptídeo insulínico dependente (GIP)) pela enzima DPP-4.

Aumentam a secreção de insulina dependente de glicose através do aumento da ação da incretina endógena por inibição da DPP-4, uma enzima degradante da incretina. Os inibidores da DPP-4 também suprimem a secreção de glucagon por meio da elevação do peptídeo-1 semelhante ao glucagon. Geralmente são bem tolerados devido ao baixo risco de hipoglicemia e outros eventos adversos.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorção

Tmax, oral: 1 a 2 horas.  
Biodisponibilidade oral: aproximadamente 100%.  
Efeitos dos alimentos: nenhum efeito sobre a disponibilidade sistêmica.

### Distribuição

Ligação às proteínas: 20%  
Vd: 417 L

### Meia-vida de eliminação

21 horas

### Metabolismo

Hepático: limitado, via CYP2D6 e CYP3A4.  
Alogliptina N-desmetilada (MI): ativa.

### Excreção

Fecal: 13%  
Renal: 76%, principalmente inalterado  
Depuração renal: 9,6 L / hr  
Dialisável: Mínimo (hemodiálise)  
Liberação corporal total: 14 L / hr

## ESTUDOS

Alogliptina: uma revisão de seu uso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Neste estudo foi determinado o efeito da ativação farmacológica de um inibidor da dipeptidil peptidase-4 alogliptina (Nesina®, Vipidia®) aprovado em vários países do mundo para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Foi analisado a eficácia clínica e tolerabilidade da alogliptina oral no tratamento do diabetes tipo 2. Os resultados de ensaios clínicos randomizados demonstraram que a alogliptina oral melhorou o controle glicêmico quando administrada como monoterapia, como terapia dupla em combinação com metformina, pioglitazona, sulfonilureia, voglibose ou insulina, ou como terapia tripla em combinação com metformina mais pioglitazona.

Alogliptina foi geralmente bem tolerada em pacientes com diabetes tipo 2 e teve peso neutro, com baixo risco de hipoglicemia. Os resultados do estudo revelaram que a alogliptina não foi associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome coronariana aguda recente. Em conclusão, a alogliptina é uma opção útil para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2.

Monoterapia com alogliptina versus glipizida em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 com hiperglicemia leve:  
um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, de 1 ano

Esse estudo avaliou prospectivamente a eficácia e segurança da alogliptina versus glipizida em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ao longo de 1 ano de tratamento. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego e ativo-controlado de pacientes idosos com DM2 (com idades entre 65-90 anos) com hiperglicemia leve em dieta / terapia de exercícios isolada [hemoglobina glicosilada (HbA1c) 6,5-9,0%] ou mais monoterapia antidiabética oral (HbA1c 6,5-8,0%).

Os pacientes foram randomizados para receber alogliptina 25 mg uma vez ao dia ou glipizida 5 mg titulada para 10 mg, se necessário. Episódios hipoglicêmicos foram sistematicamente capturados de acordo com critérios predefinidos.

Os resultados mostraram que em uma análise primária, as alterações médias de HbA1c de uma linha de base de 7,5% foram -0,14% com alogliptina (n = 222) e -0,09% com glipizida (n = 219) no final do estudo, demonstrando não inferioridade da alogliptina para glipizida [diferença média dos mínimos quadrados (LS) = -0,05%; intervalo de confiança (IC) unilateral de 97,5%:  $-\infty$ , 0,13%]. Reduções de HbA1c mais clinicamente relevantes ocorreram entre os pacientes que completaram o estudo: -0,42 e -0,33% com alogliptina e glipizida, com não inferioridade novamente confirmada (diferença média LS = -0,09%; IC unilateral de 97,5%:  $-\infty$ , 0,07 %). No geral, a alogliptina foi segura e bem tolerada, com notavelmente menos episódios hipoglicêmicos do que a glipizida [5,4% (31 episódios) vs. 26,0% (232 episódios), respectivamente]; três pacientes apresentaram hipoglicemia grave, todos com glipizida.

Concluiu-se que a monoterapia com alogliptina manteve o controle glicêmico comparável ao da glipizida em pacientes idosos com DM2 ao longo de 1 ano de tratamento, com risco substancialmente menor de hipoglicemia e sem ganho de peso.

#### Perfil de segurança e eficácia dos inibidores da dipeptidil peptidase-4

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil de segurança e eficácia dos medicamentos antidiabéticos dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Artigos foram selecionados por meio de revisão no Portal de Periódicos Capes. Foram utilizados os seguintes descritores: "saxagliptina", "sitagliptina", "linagliptina", "vildagliptina", "alogliptina", "dutogliptina" e "Inibidores da dipeptidil peptidase-4". O conector "AND" foi utilizado entre os descritores e a palavra "meta-análise". A pesquisa ou estudo limitou-se a publicações em inglês, espanhol e português. Apenas meta-análises que contemplaram parâmetros de segurança e / ou eficácia dos inibidores DPP-4 foram incluídas.

Os resultados encontrados baseados em 23 estudos revelam que os inibidores da DPP-4 mostraram uma redução média comprovada da hemoglobina glicada (HbA1c) de 0,6% para 0,93% em comparação com o placebo. Quando os inibidores DPP-4 foram combinados com metformina, o controle glicêmico foi mais eficaz. Também foi observado que os inibidores da DPP-4 estão associados à redução do risco de fraturas ósseas, ao efeito protetor sobre os lipídios plasmáticos e a eventos cardiovasculares. Desde modo, concluiu-se que os inibidores da DPP-4 são novas e promissoras opções terapêuticas, pois reduzem o risco de hipoglicemia.

## Efeitos a longo prazo do benzoato de alogliptina em pacientes com diabetes em hemodiálise: um estudo de 2 anos

Foi avaliado a eficácia a longo prazo da monoterapia com o inibidor da dipeptidase-4 benzoato de alogliptina em pacientes em hemodiálise (HD) com diabetes tipo 2. Dezesesseis pacientes diabéticos em HD com controle glicêmico inadequado (nível de hemoglobina A 1c (HbA1c) > 6,5% e albumina glicada (GA) > 20%) em dieta e exercícios participaram do estudo. Nenhum paciente estava tomando outros medicamentos antidiabéticos orais ou recebendo terapia com insulina. Alogliptina 6,25 mg foi administrada aos pacientes uma vez ao dia. Os níveis de HbA1c, GA foram obtidos antes e após 2 anos de tratamento. Peso corporal e peptídeo-1 semelhante ao glucagon ativo, glicose no sangue, insulina, imunorreatividade do peptídeo C, glucagon, albumina, hemoglobina e níveis de colesterol total também foram examinados antes e após o tratamento.

Os resultados mostraram que os níveis de HbA1c e GA diminuíram após o início da administração de alogliptina. Em comparação com os níveis de pré-tratamento, os níveis de HbA1c e GA diminuíram significativamente em 3 e 18 meses, respectivamente, após o início da administração de alogliptina. Os níveis de HbA1c e GA diminuíram de  $7,1 \pm 0,2$  para  $5,8 \pm 1,6\%$  e de  $22,5 \pm 0,7$  para  $19,6 \pm 0,6\%$ , respectivamente, 24 meses após o início do tratamento. Os níveis de peptídeo-1 semelhante ao glucagon ( $8,9 \pm 5,7$  pmol / l antes do tratamento) dobraram após o tratamento. O peso corporal e os níveis de glicose no sangue, insulina, imunorreatividade do peptídeo C, glucagon, albumina, hemoglobina e colesterol total não se alteraram com o tratamento. Apenas um efeito adverso significativo, erupção cutânea relacionada ao medicamento, foi observado em 1 paciente.

O estudo concluiu que os efeitos a longo prazo (2 anos) da monoterapia com benzoato de alogliptina sugerem sua eficácia como uma nova estratégia de tratamento em pacientes diabéticos em HD.

Farmacocinética, farmacodinâmica e tolerabilidade de doses crescentes únicas do benzoato de alogliptina inibidor de dipeptidil peptidase-IV (SYR-322) em indivíduos saudáveis do sexo masculino.

A farmacocinética, a farmacodinâmica e a tolerabilidade de doses crescentes únicas da alogliptina foram investigadas neste estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Trinta e seis indivíduos saudáveis do sexo masculino receberam uma dose única de Alogliptina (25, 50, 100, 200, 400 ou 800 mg; n = 5 por grupo) ou placebo (n = 1 por grupo); todos os sujeitos completaram o estudo. Alogliptina foi absorvida rapidamente com um T<sub>max</sub> médio de 1 a 2 horas em todas as doses. A AUC (0-inf) e C<sub>max</sub> médias de ALO aumentaram com o aumento da dose. O T<sub>1/2</sub> médio de Alogliptina variou de 12,4 a 21,4 horas e resultou em uma inibição rápida, quase completa e sustentada da atividade plasmática de DPP-4. A inibição média variou de 74,3% a 97,0% 24 horas após a dose e de 47,5% a 83,0% 72 horas após a dose. O pico e a exposição total do GLP-1 intacto plasmático foram 2 a 3 vezes maiores para os grupos de dose de ALO do que o placebo. ALO foi bem tolerado em todas as doses.

O estudo concluiu que a administração de uma dose única de Alogliptina resultou na inibição rápida, potente e sustentada da atividade plasmática da DPP-4 e aumentou os níveis de GLP-1 intacto em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos de ALO suportam um regime posológico de uma vez ao dia. A inibição média variou de 74,3% a 97,0% 24 horas após a dose e de 47,5% a 83,0% 72 horas após a dose. O pico e a exposição total do GLP-1 intacto plasmático foram 2 a 3 vezes maiores para os grupos de dose de Alogliptina do que o placebo. A Alogliptina foi bem tolerada em todas as doses administradas.

## CONTRAINDICAÇÕES

Gestantes, lactante e crianças;  
Hipersensibilidade à alogliptina.

## EFEITOS COLATERAIS

- Sintomas de resfriado;
- Dores de cabeça;
- Dor de estômago ou indigestão;
- Diarreia;
- Erupção cutânea ou coceira na pele.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Somatostatina - pode resultar em regulação deficiente da glicose.

Cloroquina, hidroxicloroquina, ácido tiótico, insulina ou pramlintido, antidiabéticos orais, inibidores da eca - Pode resultar em hipoglicemia.

Bloqueadores beta-adrenérgicos - pode resultar em hipoglicemia ou hiperglicemia.

Diuréticos- pode resultar em aumento do risco de hiperglicemia; necessidade de insulina aumentada.

## AJUSTES DE DOSE

Insuficiência renal moderada (CrCl 30 mL / min ou superior a menos de 60 mL / min): 12,5 mg via oral uma vez ao dia.

Insuficiência renal grave (CrCl 15 mL / min ou superior a menos de 30 mL / min): 6,25 mg via oral uma vez ao dia

Doença renal em estágio final (CrCl inferior a 15 mL / min ou requerendo hemodiálise): 6,25 mg via oral uma vez ao dia, administrado independentemente do momento da hemodiálise.

Insuficiência hepática - se ocorrer lesão hepática, interrompa a terapia e avalie a causa; não reinicie a terapia se a causa não for identificada.

## REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2021. 1. Product Information: NESINA oral tablets, alogliptin oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (per manufacturer), Deerfield, IL, 2021. . Product Information: OSENI oral tablets, alogliptin pioglitazone oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (per manufacturer), Deerfield, IL, 2021. Product Information: NESINA oral tablets, alogliptin oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America Inc (per FDA), Deerfield, IL, 2021. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S1-S193. Product Information: NESINA(R) oral tablets, alogliptin oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (per FDA), Deerfield, IL, 2016. Product Information: NESINA oral tablets, alogliptin oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (per FDA), Deerfield, IL, 2016. Ishimura E, Okuno S, Kono K, Fujino-Kato Y, Maeno Y, Kagitani S, Tsuboniwa N, Nagasue K, Maekawa K, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y: Glycemic control and survival of diabetic hemodialysis patients-importance of lower hemoglobin A1C levels. Diabetes Res Clin Pract 2009;83:320-326. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G: New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. Drug Aging 2008;25:913-925. Williams-Herman D, Round E, Swern AS, Musser B, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM: Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. BMC Endocr Disord 2008;8:14. Talsania T, Anini Y, Siu S, Drucker DJ, Brubaker PL: Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. Endocrinology 2005;146:3748-3756. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Åhrén B, Sjöholm A: Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E1209-E1215. 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;11:3. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ: GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. Diabetes 2009;58:975-983. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Messeri G, Rotella CM: Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. Diabetes Care 2001;24:489-494. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM: Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010;12:442-451.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130  
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam