



O avanço científico para o controle glicêmico

LINAGLIPTINA

A **linagliptina** é um inibidor da atividade da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) oralmente biodisponível utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A inibição da DPP-4 pela **linagliptina** parece ser mais duradoura do que por alguns outros compostos da mesma classe terapêutica testados.

Linagliptina quando comparada a outros medicamentos de mesmo mecanismo de ação, teve a maior probabilidade de reduzir a glicose no sangue em jejum, glicemia pós-prandial e índice de massa corporal.

Drogas que atuam no sistema das incretinas, tais como este fármaco, têm sido investigadas para o tratamento da obesidade, uma doença crônica cuja fisiopatologia está associada à disfunção mitocondrial.

Em um estudo clínico, **linagliptina** apresentou um perfil de eficácia superior e um perfil de segurança comparável ao do placebo.

Sua absorção após administração oral é rápida. Nenhum ajuste de dosagem é necessário com base na raça, idade, peso, sexo, insuficiência renal ou insuficiência hepática.

Os estudos de eficácia e segurança em populações pediátricas não foram incluídos na aprovação original do medicamento, porém estudos clínicos recentes mostram que a **linagliptina** é bem tolerada em pacientes de 10 a 18 anos de idade.

Linagliptina não mostrou ser mutagênica, clastogênica ou ter efeito sobre a fertilidade.

Nome IUPAC

8 - [(3R) -3-aminopiperidin-1-il] -7-but-2-inil-3-metil-1 - [(4-metilquinazolin-2-il) metil] purina-2,6-diona

Peso molecular

472,5

Fórmula molecular

C₂₅H₂₈N₈O₂

Classe terapêutica

Inibidor da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) - Antidiabético oral

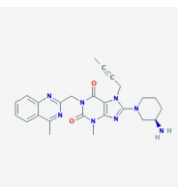
Indicações terapêuticas

- Agente hipoglicemiante
- Melhora o controle glicêmico em adultos com Dm2
- Reduz a glicose no sangue em jejum
- Diminui a glicemia pós-prandial
- Proporciona menor índice de massa corporal.

USO ADULTO

Posologia sugerida

A POSOLOGIA INDIVIDUAL deve ser determinada pelo profissional prescritor.



FARMACOCINÉTICA

Absorção

A biodisponibilidade oral da linagliptina é de 30%.

Após a administração oral de uma dose única de 5 mg a indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas de linagliptina ocorreram aproximadamente 1,5 horas após a dose (T_{max}); a área plasmática média sob a curva (AUC) foi de 139 nmol * h / L e a concentração máxima (C_{max}) foi de 8,9 nmol / L.

Volume de Distribuição

Uma única dose intravenosa de 5 mg resulta em um volume de distribuição de 1110L.

Metabolismo / Metabólitos

O metabólito predominante no plasma é o CD1790 e o metabólito predominante recuperado após a excreção foi o M489 (1). Outros metabólitos são produzidos por oxidação, degradação oxidativa, N-acetilação, glucuronidação e formação de aduto de cisteína. O metabolismo da linagliptina é mediado pelo citocromo P450 3A4, aldo-ceto redutases e carbonil redutases.

Rota de Eliminação

84,7% da linagliptina é eliminada nas fezes e 5,4% é eliminada na urina.

Liberação

A depuração total da linagliptina é 374mL / min.

A meia-vida terminal da linagliptina é de 155 horas.

A meia-vida efetiva para o acúmulo de linagliptina, determinada pela administração oral de doses múltiplas de linagliptina 5 mg, é de aproximadamente 12 horas.

MECANISMO DE AÇÃO

A **linagliptina** é um inibidor da DPP-4, uma enzima que degrada os hormônios incretínicos peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Assim, a linagliptina aumenta as concentrações dos hormônios incretínicos ativos, estimulando a liberação de insulina de forma dependente da glicose e diminuindo os níveis de **glucagon** na circulação. Ambos os hormônios incretínicos estão envolvidos na regulação fisiológica da homeostase da glicose .

O GLP-1 e o GIP aumentam a biossíntese e a secreção de insulina das células beta pancreáticas na presença de sangue normal e elevados níveis de glicose . Além disso, o GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, resultando em uma redução na produção de glicose hepática.

Uma dose oral de **5 mg de linagliptina** resulta em > 80% de inibição da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) por ≥24 horas [A37050]. A inibição da DPP-4 aumenta a concentração do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), levando à diminuição da hemoglobina glicosilada e da glicose plasmática em jejum.



ESTUDOS CLÍNICOS

Farmacocinética Clínica e Farmacodinâmica da Linagliptina.

A **linagliptina** é um inibidor de pequenas moléculas oralmente ativo da dipeptidil peptidase (DPP)-4. A linagliptina é o primeiro e até agora o único inibidor da DPP-4, e fármaco anti-hiperglicêmico oral em geral, a ser aprovado como dose única uma vez ao dia (5 mg). Em comparação com outros inibidores DPP-4 disponíveis, a linagliptina tem um perfil farmacocinético / farmacodinâmico único que é caracterizado por farmacocinética não linear mediada por alvo, ligação a proteínas dependente da concentração, depuração renal mínima e nenhum requisito de ajuste de dose para qualquer fator intrínseco ou extrínseco.

Após doses orais únicas ou múltiplas de 1–10 mg, a **linagliptina** exibe aumentos menores que os proporcionais à dose na concentração plasmática máxima (C max) e na área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC).

A **linagliptina** exibe ligação às proteínas dependente da concentração no plasma humano in vitro (99% a 1 nmol / L a 75–89% a > 30 nmol / L) e tem um grande volume aparente de distribuição, demonstrando ampla distribuição nos tecidos.

Os estudos clínicos não revelaram interações medicamentosas relevantes quando coadministrados com outros medicamentos comumente prescritos para pacientes com diabetes tipo 2, incluindo os medicamentos de índice terapêutico estreito varfarina e digoxina.

A **linagliptina** demonstrou uma grande janela de segurança (> 100 vezes a dose diária recomendada) e efeitos anti-hiperglicêmicos clinicamente relevantes em pacientes com diabetes tipo 2.

Segurança e tolerância de combinações de empagliflozina e linagliptina em pacientes com diabetes tipo 2: dados agrupados de dois ensaios clínicos randomizados.

Dois estudos de Fase III de 52 semanas avaliaram a eficácia e segurança de combinações uma vez ao dia de empagliflozina / **linagliptina** como monoterapia ou adição à metformina em pacientes com diabetes tipo 2 (Dm2). O objetivo desta análise foi avaliar a segurança e tolerabilidade da empagliflozina / linagliptina em comparação com seus componentes individuais em pacientes com DM2, usando dados agrupados desses ensaios.

Métodos - Um total de 1363 pacientes foram tratados com empagliflozina 25 mg / linagliptina 5 mg (n = 273), empagliflozina 10 mg / linagliptina 5 mg (n = 272), empagliflozina 25 mg (n = 276), empagliflozina 10 mg (n = 275), ou linagliptina 5 mg (n = 267). Os eventos adversos (AEs) foram avaliados descritivamente em pacientes que tomaram ≥ 1 dose do medicamento do estudo.

Resultados- A exposição total foi de 251, 255, 256, 249 e 243 pacientes-ano nos grupos de empagliflozina 25 mg / linagliptina 5 mg, empagliflozina 10 mg / linagliptina 5 mg, empagliflozina 25 mg, empagliflozina 10 mg e linagliptina 5 mg, respectivamente. A proporção de pacientes com ≥ 1 EA foi semelhante entre os grupos (70,4–74,9%). A porcentagem de pacientes com EAs hipoglicêmicos confirmados (glicose plasmática ≤ 70 mg / dL e / ou necessitando de assistência) foi baixa em todos os grupos (1,1–2,2%). Eventos consistentes com infecção do trato urinário foram relatados em porcentagens semelhantes de pacientes em todos os grupos (11,4–13,8%), e em uma proporção maior de pacientes do sexo feminino do que do sexo masculino. Eventos consistentes com infecção genital foram relatados em porcentagens mais altas de pacientes em uso de empagliflozina / linagliptina ou empagliflozina (4,0-6,5%) do que linagliptina 5 mg (2,6%), e em maior proporção de mulheres do que de homens.

Conclusão - A empagliflozina / **linagliptina** como monoterapia ou adição à metformina por 52 semanas foi bem tolerada em pacientes com DM2, com perfis de segurança semelhantes aos dos componentes individuais, incluindo baixo risco de hipoglicemia.

POSOLOGIA SUGERIDA

A POSOLOGIA INDIVIDUAL deve ser determinada pelo profissional prescritor.

CONTRAINDICAÇÕES

Linagliptina está contraindicada para crianças menores de 10 anos de idade ; gestantes; lactantes; pacientes com diabetes tipo 1; em casos de pancreatite ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Linagliptina pode apresentar interação medicamentosa quando combinada com insulina devido a um aumento do risco cardiovascular. Outras possíveis interações com: rifampicina, sulfonilureia, indutores do CYP3A4.

REAÇÕES ADVERSAS

Linagliptina é uma droga bem tolerada; entretanto, as reações adversas observadas em ensaios clínicos incluem hipoglicemia, hiperlipidemia.

Outros efeitos adversos de linagliptina reportados nos ensaios clínicos foram reações de hipersensibilidade como urticária, angioedema, broncoespasmo e reações adversas cutâneas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAMBURU, Adolfo. Linagliptina para controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2018. <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/1235>

DeFronzo, RA, Lee, C. & Kohler, S. Segurança e Tolerabilidade de Combinações de Empagliflozina e Linagliptina em Pacientes com Diabetes Tipo 2: Dados Agrupados de Dois Ensaios Controlados Randomizados. *Adv Ther* 35, 1009–1022 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0724-y>

Graefe-Mody, U., Retlich, S. & Friedrich, C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linagliptin. *Clin Pharmacokinet* 51, 411–427 (2012). <https://doi.org/10.2165/11630900-000000000-00000>

LINAGLIPTINA: PUBCHEM. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linagliptin>>

Xavier, Silvia, Álvaro Caride e Maynés López. "Linagliptina, um novo medicamento aprovado para o tratamento do diabetes". *Pharmacological Bulletin*, 2011, vol. 2, n. 4 (2011).



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