

Antidiabético oral - Hipoglucemiante

Linagliptina 5 mg Promepar®

comprimidos recubiertos
Vía Oral

digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT).

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

-Sulfonilureas: la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina 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 la glibenclámda. Puesto que la glibenclámda se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida), las cuales, como la linagliptina, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

-Digoxina: la administración concomitante 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 voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte in vivo mediado por la glicoproteína-P.

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

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

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

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis, es razonable emplear medidas de soporte habituales, por ejemplo: extraer el material que no se adsorbió del tracto gastrointestinal, emplear el monitoreo clínico e insinuir a las medidas clínicas que sean necesarias. Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología en el Hospital de Emergencias Médicas, sitio ubicado en la Avda. Gral Santos c/ Teodoro Mongelos. Tel. 220 418 Asunción - Paraguay

PRESENTACION:

Caja conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION:

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura ambiente (inferior a 30°C).
Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta Bajo Receta
Industria Paraguaya



Elaborado por

FUSIÓN QUÍMICA S.A.

Avda. Senador Livio Modesto Flecha e/ Valois Rivarola y Tuyutí - Luque
Para **PROMEPAR S.A.**

Gral. Wenceslao López N° 999. Tel: 573 -112. San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes.

Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por la DINAVISA.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Linagliptina.....5 mg.
Excipientes.....c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN:

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido 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 segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente 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 alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. La 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. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad in vitro de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de la 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, la linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax), 1,5 horas después de la dosis.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es aproximadamente 30%. Debido a que la administración concomitante de comidas con alto contenido graso y linagliptina no causó efectos clínicos relevantes sobre su farmacocinética, la misma puede administrarse con o sin alimento. Estudios in vitro indican que la linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del CYP3A4. El ritonavir, un inhibidor potente de la glucoproteína P y del CYP3A4, elevó al doble la exposición (AUC), y la coadministración múltiple de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la P-gp y del CYP3A4 dio lugar a una disminución aproximada del 40% del AUC de linagliptina en estado de equilibrio, presumiblemente por aumento/disminución de la biodisponibilidad de la linagliptina por inhibición/inducción de la glucoproteína P.

Distribución: Como resultado de la unión a los tejidos, la media del volumen de distribución aparente en estado de equilibrio después de administrar una dosis intravenosa única de 5mg de linagliptina a individuos sanos, es aproximadamente 1110 litros, lo cual indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a las proteínas plasmáticas depende de su concentración: disminuye desde alrededor del 99% a 1nmol/L a 75-89% a 30nmol/L, lo cual refleja saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la 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.

Metabolismo: Después de administrar una dosis oral de 10mg de (14C) linagliptina, aproximadamente el 5% de la radioactividad se excretó en la orina. El metabolismo desempeña una función subordinaria en la eliminación de la linagliptina.

Se detectó un metabolito principal que resultó farmacológicamente inactivo, con una exposición relativa de la linagliptina del 13,3% en estado de equilibrio, por lo cual no contribuye a la actividad inhibitoria de la linagliptina sobre la DPP-4.

Eliminación: Después de la administración de una dosis oral de (14C) linagliptina a individuos sanos, aproximadamente el 85% de la radioactividad administrada se eliminó por las heces (80%) o la orina (5%) en los 4 días posteriores a la administración de la dosis.

La depuración renal en estado de equilibrio fue alrededor de 70mL/min.

INDICACIONES:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos.

Indicada en monoterapia o asociada a metformina, o a metformina y sulfonilurea, o en combinación con insulina, con o sin metformina, junto a medidas higiénico-dietéticas.

POSOLOGIA:

Adultos: la dosis recomendada es de 5mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia, puede tomarse con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

Posología en poblaciones especiales

-Alteraciones renales: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales.

-Alteraciones hepáticas: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas.

-Personas de edad avanzada: no necesita ajustar la dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada, por lo que se recomienda precaución cuando se trate a esta población.

-Niños y adolescentes: No se recomienda linagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

MODO DE USO:

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta 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.

REACCIONES ADVERSAS:

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia con una incidencia mayor con la combinación triple linagliptina + sulfonilurea + metformina.

A continuación se mencionan los efectos adversos que se han notificado con diferente frecuencia, durante el tratamiento con linagliptina sola, o en combinación con otros hipoglucemiantes orales e insulina:

- Infecciones e infestaciones: Nasofaringitis

- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad (p. ej. hiperreactividad bronquial).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia (muy frecuente), dislipidemia, hipericemia, aumento de peso..

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos

- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal superior.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, urticaria, exantema, penfigoide buloso

-Exploraciones complementarias: Aumento de la amilasa y la lipasa

-Desórdenes generales: Astenia, Fatiga

-Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Artralgia, dolor de espalda y de extremidades

-Alteraciones del sistema nervioso: Vértigos, dolor de cabeza

-Alteraciones vasculares: Hipertensión

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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

-Generales: no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

-Hipoglucemia: Cuando se añadió linagliptina 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 use linagliptina 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. En la experiencia post-comercialización con linagliptina, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la misma, y si hay sospechas de la enfermedad, se debe interrumpir el tratamiento con linagliptina, y no reiniciarlo si se confirma la pancreatitis aguda. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

-Penfigoide buloso: Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide buloso en pacientes que tomaban linagliptina. Se debe interrumpir el tratamiento si se sospecha la presencia de esta enfermedad ampollosa de origen autoinmune.

- Intolerancia a la lactosa: Este producto contiene lactosa, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa o galactosa.

Uso durante el embarazo y la lactancia

-Embarazo: No se ha estudiado el uso de linagliptina 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 linagliptina durante el embarazo.

-Lactancia: si bien no se tienen suficientes datos sobre la excreción del activo a través de la leche materna, no puede descartarse el riesgo para los recién nacidos o lactantes, por lo cual no se debe consumir durante la lactancia.

-Fertilidad: No se han realizado estudios sobre el efecto de linagliptina 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 linagliptina 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 debe administrarse con restricción en pacientes con antecedentes de pancreatitis, y en pacientes tratados con otros hipoglucemiantes.

INTERACCIONES:

La biodisponibilidad absoluta de la linagliptina es de alrededor del 30%, debido a que la coadministración de comidas con alto contenido graso con linagliptina no causó efectos clínicos relevantes sobre su farmacocinética. Por lo tanto la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

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 linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la Cmax de la linagliptina 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 la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos 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 fenitoína.

-Ritonavir: la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina 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 la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1 % de la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4 a 5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina 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 la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P del CYP3A4.

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

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

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámda, simvastatina, warfarina,