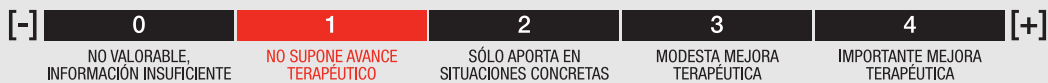


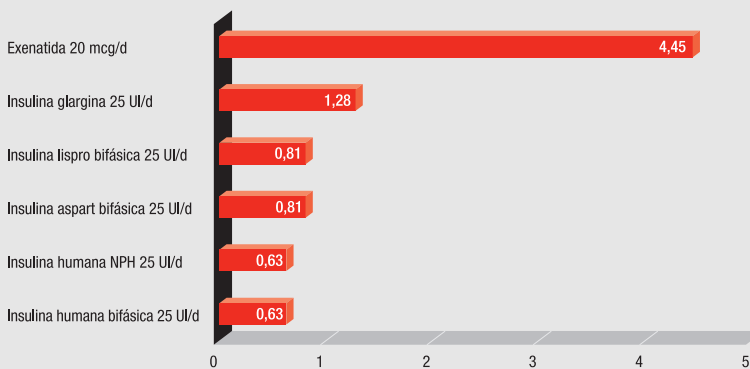
03/2009

Exenatida [▲] (Byetta[®])

Demasiado riesgo por perder algo de peso



Coste diario del tratamiento en euros



- La exenatida, por vía subcutánea, sólo está indicada en combinación con metformina y/o sulfonilurea si con éstas no se logra la eficacia deseada.
- Ha mostrado una eficacia similar a la insulina para disminuir la glucohemoglobina (HbA_{1c}).
- No dispone de datos de eficacia en las complicaciones de la diabetes.
- Tiende a disminuir peso al contrario que la insulina, pero esta ventaja no se ha reflejado en diferencias en las variables de eficacia.
- Hubo más abandonos por efectos adversos que con insulina.
- Existen preocupantes alarmas sobre casos de pancreatitis.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en pacientes con sobrepeso cuyo índice de masa corporal (IMC) sea igual o mayor a 30, que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos medicamentos orales.

Mecanismo de acción y farmacocinética

Agonista de los receptores del péptido-1 similar al glucagón, hormona secretada en respuesta a la ingestión y dependiendo de la glucemia. Incrementa la secreción de insulina y disminuye la de glucagón. Enlentece el vaciado gástrico¹⁻³.

Posología y forma de administración¹

Vía subcutánea. Dosis inicial: 5 µg dos veces al día durante un mes. Mantenimiento:

Otro antidiabético que se lanza sin conocer su eficacia para prevenir las complicaciones de la diabetes.



10 µg dos veces al día. Se administra en los 60 minutos anteriores al desayuno y cena o a las dos comidas principales, separadas 6 horas o más. No debe administrarse después de las comidas.

Eficacia clínica

Se han publicado tres ensayos clínicos aleatorios abiertos que comparan el añadir exenatida o insulina al tratamiento con antidiabéticos orales¹¹⁻¹³. Estos estudios, con diseño de no inferioridad, se realizaron en pacientes con IMC entre 25 y 45, que no alcanzaban un control glucémico adecuado con el tratamiento con metformina o sulfonilurea en monoterapia¹² o con la combinación de ambas^{11,13}. La variable principal fue la reducción de la glucohemoglobina (HbA_{1c}). En ninguno de los tres estudios hubo diferencias significativas con insulina¹¹⁻¹³. Sin embargo, la dosis medias de insulina utilizadas fueron bajas⁹.

El primer estudio, de 26 semanas de duración, incluyó 551 pacientes que recibieron 10 µg de exenatida dos veces al día, o insulina glargina una vez al día¹¹. En el segundo, 138 pacientes se asignaron a dos se-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

cuencias de tratamiento: 16 semanas con exenatida seguidas de 16 semanas con insulina glargina o viceversa¹². En los dos estudios se produjo la misma reducción de la HbA_{1c} con exenatida que con insulina, el 1,11% en el estudio mayor¹¹, y el 1,36% en el más pequeño¹². Los porcentajes de abandonos de exenatida frente a insulina glargina fueron respectivamente del 19,4% frente al 16,1%¹¹ y del 9,7% frente al 1,4%¹². En otro ensayo de 52 semanas de duración, 505 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con 10 µg de exenatida o insulina aspártica bifásica dos veces al día¹³. La reducción de HbA_{1c} fue de 1,04% en los pacientes tratados con exenatida frente al 0,89% en el grupo tratado con insulina. El porcentaje de abandonos con exenatida fue del 21,3% y del 10,1% con insulina¹³.

Los pacientes tratados con exenatida redujeron el peso, mientras que los tratados con insulina lo incrementaron. Las variaciones de peso en los diferentes estudios fueron: -2,3 kg frente a +1,8 kg¹¹, -2,0 kg frente a +1,0 kg en la primera fase del estudio¹² y -2,5 kg frente a +2,9 kg¹³. Los pacientes que sufrieron náuseas fueron los que más peso perdieron.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron: náuseas (51%), vómitos (19%) y diarrea (13%), así como episodios de hipoglucemia (27%). Con frecuencia ≥1% y <10% se han observado: disminución del apetito, dispepsia, distensión y dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, nerviosismo, hiperhidrosis, dolor de cabeza y astenia; los tres últimos con una incidencia similar a la observada con insulina^{1,3}.

Las náuseas han sido el efecto adverso más frecuentemente comunicado; la frecuencia y gravedad disminuyó con la continuación del tratamiento. No obstante, en el transcurso de los diferentes ensayos clínicos realizados, la incidencia de abandonos debidos a efectos adversos fue del 8% en los pacientes tratados con exenatida y del 1% en pacientes tratados con insulina¹.

En los pacientes tratados con exenatida la incidencia de hipoglucemias fue similar a la observada con insulina, con menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que insulina glargina^{11,12}. Hubo pocas hipoglucemias graves en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada, y se presentaron fundamentalmente en los pacientes con exenatida junto a sulfonilurea³.

Se recomienda contemplar la reducción de dosis de sulfonilurea cuando se añade exenatida, con el fin de disminuir el riesgo¹.

Se han notificado casos de fallo renal; algunos ocurrieron asociados a acontecimientos y/o tratamiento con fármacos que pueden afectar la función renal o el estado de hidratación¹⁵.

Tras una exposición de 800.000 pacientes/año, se han notificado 396 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con exenatida, dos con desenlace mortal. De los datos anteriores se deduce que uno de cada 2.000 pacientes tratados con exenatida al año podría desarrollar una pancreatitis. Los pacientes que inician el tratamiento deben ser informados de los síntomas de pancreatitis: dolor abdominal intenso y persistente¹⁵.

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo y lactancia: no debe utilizarse. **Insuficiencia renal:** no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada, escalar la dosis cuidadosamente. Uso no recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave. **Insuficiencia hepática:** no es necesario un ajuste de dosis. **Niños y adolescentes:** no hay experiencia. **Ancianos:** precaución en pacientes mayores de 70 años, escalando la dosis cuidadosamente. La experiencia clínica en mayores de 75 años es muy limitada.

Contraindicaciones y precauciones¹

No utilizar en diabetes mellitus tipo 1 ni en diabetes tipo 2 que requiera tratamiento con insulina. No está recomendado su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave. El uso conjunto con meglitinidas o inhibidores de la alfa-glucosidasa no ha sido estudiado, por lo que no se puede recomendar. Este medicamento contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.

Interacciones¹

El entretencimiento del vaciado gástrico producido por la exenatida puede reducir la absorción de medicamentos. Controlar a los pacientes con medicamentos de estrecho margen terapéutico o que requieran una cuidadosa monitorización clínica. Si dichos medicamentos son administrados con la comida, tomarlos, si es posible, con una en la que no se administre exenatida. Los medicamentos cuya eficacia es parti-

cularmente dependiente de su concentración, como anticonceptivos y antibióticos, se deben tomar al menos 1 hora antes de la exenatida. Las formulaciones gastroresistentes de sustancias que se degradan en el estómago, como inhibidores de la bomba de protones, se deben tomar 1 hora antes o más de 4 horas después de la exenatida.

Estatinas: tener en cuenta posibles cambios del perfil lipídico y evaluarlo regularmente.

Anticoagulantes cumarínicos: monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis.

Lugar en la terapéutica

La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2^{16,17}. En aquellos pacientes en que la monoterapia con metformina resulta insuficiente, se recomienda la adición de insulina o sulfonilurea¹⁶. Si la terapia combinada con dos agentes antidiabéticos no logra los resultados deseados, es de elección la terapia con insulina. Como alternativa a la insulina puede considerarse la adición de un tercer antidiabético oral^{16,18}. El posible lugar de la exenatida se plantea como alternativa a la insulina, pero no se conocen sus efectos a largo plazo sobre las complicaciones de la diabetes tipo 2 y la mortalidad. Los ensayos clínicos comparativos muestran para la exenatida una eficacia similar en la disminución de la HbA_{1c} a la observada con insulina. La pérdida de peso con exenatida no se ha reflejado en diferencias en el control glucémico. El mayor número de abandonos por efectos adversos sobre todo debido a las náuseas (que ocurren en un 50% de los pacientes), así como la comunicación de casos de pancreatitis, suponen un perfil de seguridad desfavorable. A la vista de lo anterior, no parece que la exenatida presente ventajas en la terapia de la diabetes tipo 2 con respecto a las alternativas disponibles.

Presentaciones

Byetta® (Eli Lilly) 5 mcg (112,40 €), 10 mcg (133,47 €) 1 pluma precargada solución inyectable (60 dosis). Con visado de inspección.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la exenatida disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal