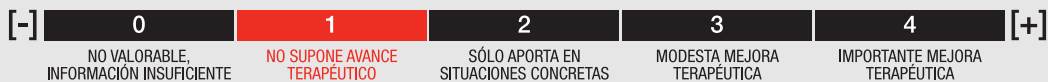


02/2008

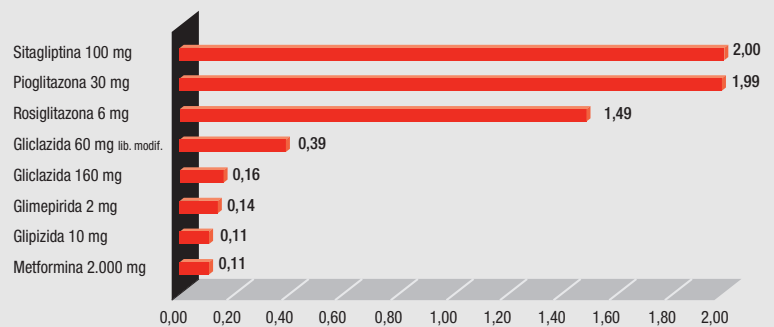
Sitagliptina ▲ (Januvia®)

El primero de una nueva clase de hipoglucemiantes orales



- La sitagliptina es un hipoglucemiante que pertenece a una nueva clase, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).
- Sólo está autorizado su uso en terapia combinada con otros hipoglucemiantes como metformina, sulfonilureas o tiazolidinadonas.
- En todos los ensayos de eficacia la variable principal es la variación de la HbA_{1c}. No se ha evaluado su efecto sobre la morbilidad.
- En la mayoría de los ensayos el comparador es un placebo. En un ensayo, la sitagliptina fue no inferior a la glipezida, aunque el porcentaje de pérdidas por falta de eficacia fue considerable. En otro ensayo frente a placebo, también se hace una comparación con la rosiglitazona, con la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Coste del tratamiento diario (en euros)



Indicaciones terapéuticas¹

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en los casos en los que la dieta y el ejercicio junto con otros antidiabéticos (metformina, sulfonilurea, sulfonilurea+metformina o tiazolidinadiona) no logren un control glucémico adecuado.

Mecanismo de acción y farmacocinética^{1,2}

La DPP-4 es una enzima que inactiva a las hormonas incretinas como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP). La sitagliptina al inhibir la DPP-4 eleva las concentraciones del

GLP-1 y del GIP, lo que lleva a un aumento de la liberación de insulina y a una reducción de los niveles de glucagón de forma glucosa-dependiente.

Tras la administración oral alcanza la concentración máxima 1 a 4 horas después. Su biodisponibilidad oral es del 87%. Se une reversiblemente un 38% a las proteínas plasmáticas. Un 16% se metaboliza a través del CYP3A4. Aproximadamente un 79% de la sitagliptina se excreta inalterada por orina. La vida media de eliminación es de 10-12 horas.

Posología y forma de administración¹

La dosis de sitagliptina es de 100 mg una vez al día, administrada de forma concomitante a metformina o a una tiazolidinadiona.

En combinación con una sulfonilurea puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede tomarse con o sin alimentos.

Eficacia clínica

Su eficacia se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con DM2. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales.

En monoterapia

Sólo se han publicado dos ensayos clínicos^{3,4} frente a placebo. En España, la

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, 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.

sitagliptina no tiene autorizado su uso en monoterapia.

Terapia combinada

En combinación con metformina. En dos estudios^{7,8} en los que se comparaba sitagliptina frente a placebo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la HbA_{1c} respecto a placebo de -0,7% y de -1,0%. En otro ensayo⁹ con cinco grupos de tratamiento activo (sitagliptina, metformina o combinaciones de ambas) y uno con placebo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la HbA_{1c} respecto a placebo en todos los grupos.

En un ensayo de no inferioridad¹⁰ se comparó la sitagliptina frente a la glipizida (de 5 a 20 mg/día). Tras 52 semanas, la diferencia entre el grupo de la sitagliptina y la glipizida en el cambio de la HbA_{1c} fue -0,01 (-0,09 a 0,08), por lo que se concluye la no inferioridad de la sitagliptina. Hay que señalar el alto porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento en los dos grupos. En el grupo de la sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia (15% frente a 10%).

En otro estudio¹¹ de 18 semanas de duración. Se comparó sitagliptina frente a placebo y frente a rosiglitazona. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} del grupo de sitagliptina y del grupo de rosiglitazona frente al de placebo de -0,51% y de -0,57%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la sitagliptina y la rosiglitazona.

En combinación con pioglitazona. En un estudio¹² con pacientes no controlados adecuadamente con pioglitazona fueron aleatorizados para recibir además sitagliptina o placebo. Se observó una diferencia en la disminución de HbA_{1c} de -0,70% respecto al placebo.

En combinación con sulfonilurea ± metformina. En un ensayo¹³ se comparaban dos cohortes en tratamiento con glimepirida, la de sitagliptina con o sin metformina frente a la de placebo con o sin metformina. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} de la cohorte de sitagliptina respecto a la de placebo de -0,74%.

Sólo se han valorado variables intermedias, por lo que no se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la diabetes mellitus.

Reacciones adversas

La incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco en los ensayos clínicos, no fue mayor en los pacientes del grupo de la sitagliptina que en los del grupo control¹.

Las reacciones adversas más frecuentes detectadas en los ensayos con sitagliptina han sido: dolor abdominal, dispepsia, bronquitis, escalofríos, nasofaringitis, absceso dental, lesión de menisco, osteoartritis, congestión nasal y dermatitis de contacto².

En un ensayo, la incidencia de hipoglucemia con glipizida más metformina fue mayor que con sitagliptina más metformina (32% frente al 5%)¹⁰. En otro estudio¹³, en el que los pacientes estaban en tratamiento con glimepirida o con glimepirida+metformina, se observó que al añadir sitagliptina los pacientes presentaban una incidencia de hipoglucemia mayor que con placebo (12,2% frente a 1,8%).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria¹. La seguridad a largo plazo de la sitagliptina es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas son sustratos de la DPP-4. Esta enzima tiene un papel importante en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener efectos adversos a largo plazo^{6,15}.

Contraindicaciones y precauciones¹

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La incidencia de hipoglucemia puede aumentar si se combina con una sulfonilurea. No se ha estudiado adecuadamente el uso de sitagliptina en combinación con insulina.

Situaciones especiales^{1,2}

Embarazo y lactancia: No existen datos adecuados por lo que no debe utilizarse en estas situaciones. **Insuficiencia renal:** Si es leve no se requiere ajuste de dosis. Si es moderada o grave, la experiencia es limitada, por lo que no debe utilizarse. **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de dosis si es leve o moderada. No se ha estudiado en casos graves. **Niños y adolescentes:** No existe información clínica suficiente en estos grupos. **Ancianos:** No se precisa

ajuste de dosis. Precaución en mayores de 75 años al disponer de menos datos.

Interacciones¹

La sitagliptina aumenta ligeramente la concentración plasmática máxima de digoxina (18%). No es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, es preciso vigilar a los pacientes que presenten riesgo de toxicidad por digoxina.

Lugar en la terapéutica

La mayoría de las recomendaciones de práctica clínica^{16,17} en el tratamiento de DM2 con doble terapia consideran, como primera opción, la asociación de una sulfonilurea a la metformina para mejorar el control glucémico. Resulta difícil establecer el papel de la sitagliptina dentro del tratamiento de la DM2 porque las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas. No se conocen sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad. Existe un estudio, en pacientes en tratamiento con metformina, en el que la sitagliptina se mostró no inferior a la glipizida en la reducción de niveles de HbA_{1c}, aunque el porcentaje de pérdidas por falta de eficacia fue considerable y se podían haber utilizado dosis más altas de glipizida.

Las guías sobre DM2 recomiendan la combinación de metformina con una tiazolidinadiona como alternativa a la metformina más una sulfonilurea cuando ésta no se tolera o está contraindicada^{6,17}.

Respecto al papel de la sitagliptina en terapia triple, sólo hay un estudio¹³ en el que en uno de los grupos se utilizaba junto a glimepirida y metformina obteniéndose una mayor reducción de HbA_{1c}, si bien se observó un mayor riesgo de hipoglucemias al añadir sitagliptina.

Aunque no existe un perfil específico de efectos adversos relacionado con la sitagliptina, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, por lo que es necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad, especialmente a largo plazo.

Presentaciones

JANUVIA® (MSD) 100 mg 28 comp (55,95 €) y 56 comp (111,90 €). Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la sitagliptina, 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 Gorriño, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal