

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

SITAGLIPTINA

INTRODUCCIÓN

Sitagliptina es el primer representante de un nuevo grupo de anti-diabéticos que, administrado por vía oral, actúa inhibiendo la dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4), favoreciendo con ello la acción de las incretinas a la hora de normalizar los niveles de glucosa en la sangre.

INDICACIONES¹

Sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) para mejorar el control glucémico en combinación con metformina; con sulfonilurea, cuando la metformina no sea adecuada; con metformina más sulfonilurea; o con un agonista PPAR γ (tiazolidinadiona) si estos últimos son los adecuados, y siempre que la dieta y el ejercicio junto a alguno de dichos tratamientos, no logren un control glucémico adecuado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis de Sitagliptina es de 100 mg una vez al día. Se administra junto a metformina o al agonista PPAR γ sin modificar la dosis de estos últimos. Pero cuando se combine con una sulfonilurea, puede considerarse bajar la dosis, para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede tomarse con o sin alimentos.

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad del paciente, ni en aquellos con insuficiencia hepática leve o moderada o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina \geq 50 ml/min).

Se debe emplear con precaución en pacientes con una edad superior a los 75 años.

No se recomienda en niños menores de 18 años, por la falta de datos sobre su seguridad y eficacia. Tampoco en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Sitagliptina inhibe la DPP-4, un enzima responsable de la hidrólisis de las hormonas incretinas que se liberan en el intestino a lo largo del día en respuesta a las comidas. Al favorecer los niveles de incretinas activas -péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP)- aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón, con un comportamiento glucosa dependiente.

Se absorbe rápidamente y alcanza la C_{max} entre 1 y 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 87% y no se ve afectada por los alimentos. La fracción unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es 38%. Se elimina fundamentalmente inalterada por vía renal. La t_{1/2} terminal aparente es aproximadamente de 12,4 horas.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia clínica de sitagliptina para las indicaciones autorizadas -terapia combinada- se estableció básicamente en cuatro ensayos clínicos²⁻⁵, en los que la variable de eficacia principal fue el cambio medio desde el valor basal de hemoglobina glicada (HbA_{1c}). También se valoró el porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} \leq 7%. No se valoraron en ningún momento resultados orientados al paciente.

Los pacientes presentaban al inicio de los ensayos DM-2 inadecuadamente controlada (HbA_{1c} \geq 6,5% y \leq 11%) y continuaron con dieta y ejercicio durante los mismos.

En el primero de ellos² 701 pacientes con una HbA_{1c} media del 8% y en tratamiento con metformina (dosis \geq 1500 mg/día), se asignaron aleatoriamente para recibir 100 mg/día de sitagliptina o placebo (2:1). Tras 24 semanas y un análisis de los "pacientes tratados" (APT, "all patients treated", en inglés, que incluye a los pacientes que reciben al menos una dosis de tratamiento, así como el control inicial y al menos uno posterior), sitagliptina (n=453)

descendió la HbA_{1c} significativamente mejor que placebo (n=224) (0,70% por 0,08%; cambio medio corregido con placebo -0,65%, p<0,001) e incrementó significativamente el porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 7% (47% por 18,3%, p<0,001).

En el segundo ensayo³ 353 pacientes con HbA_{1c} media del 8,1% y tratados con pioglitazona (30 ó 45mg/día), se asignaron aleatoriamente a 100mg/día de sitagliptina o placebo (1:1). Tras 24 semanas y un análisis APT, sitagliptina (n=175) redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con placebo (n=178) (0,88% por 0,18%; cambio medio corregido con placebo -0,70%, p<0,001) e incrementó significativamente el porcentaje de pacientes con una HbA_{1c} < 7% (45% por 23%).

El tercer ensayo empleó un comparador activo, glipizida⁴. Los pacientes (n=1172), con HbA_{1c} media de 7,7% y tratados con metformina (dosis \geq 1500 mg/día), se asignaron aleatoriamente a sitagliptina (100mg/día) o glipizida (dosis media 10,3mg/día; inicio 5mg/día titulada hasta un máximo de 20mg/día, por debajo de la dosis máxima autorizada 40mg/día). Tras 52 semanas se realizó un análisis de no inferioridad. El cambio medio desde el valor basal de HbA_{1c} fue -0,67% en ambos grupos, confirmando la no inferioridad. En el cuarto ensayo⁵, con el que se extienden sus indicaciones a la combinación con sulfonilureas⁶, 441 pacientes con una HbA_{1c} media de 8,4% en tratamiento con glimepirida (dosis \geq 4mg/día) (n=212) y glimepirida más metformina (n=229) (dosis 1500mg/día), se aleatorizaron para recibir adicionalmente sitagliptina 100 mg/día o placebo. Tras 24 semanas y un análisis por intención de tratar (ITT) el cambio medio corregido con placebo de HbA_{1c} fue -0,74% (p>0,001).

Muchos de los estudios no emplearon un análisis ITT (aquel que incluye todos los sujetos aleatorizados), lo que unido al porcentaje pérdidas (cercano al 20%), puede sobreestimar las cifras de control glucémico obtenidas en los ensayos⁷.

EFFECTOS ADVERSOS¹

La incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco no fue mayor en el grupo de pacientes tratados con sitagliptina respecto al control.

Los más frecuentes fueron hipoglucemia, dolor de cabeza, estreñimiento y mareo. También se notificaron nasofaringitis, resfriados, infecciones urinarias, artrosis y dolor en las extremidades.

En combinación con metformina, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y estreñimiento.

En combinación con un agonista PPAR γ , fueron hipoglucemia, flatulencia y edema periférico.

La incidencia de hipoglucemia no fue superior en los pacientes tratados con sitagliptina frente a los tratados con placebo (RR de hipoglucemia sitagliptina frente placebo de 0,92% IC95%⁷). Pero dicho riesgo existe especialmente cuando se combina con secretagogos. En el ensayo con glimepirida la incidencia de reacciones adversas fue superior en el grupo tratado con sitagliptina y glimepirida debido fundamentalmente al aumento de los casos de hipoglucemia (12% frente 2% respectivamente)⁵.

Sitagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

La DPP-4 se expresa en multitud de tejidos, incluyendo linfocitos. La inhibición de su actividad arroja numerosas dudas sobre los efectos a largo plazo de sitagliptina en el sistema inmunitario⁷.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a Sitagliptina o a alguno de los excipientes.

No debe emplearse 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 y no se ha estudiado adecuadamente en combinación con insulina.

INTERACCIONES²

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.

CONCLUSIONES

La combinación de tratamientos en DM2 es una estrategia de segunda línea para cuando no se alcanzan los objetivos de control glucémico con la monoterapia (metformina o sulfonilurea). En estos casos, puede emplearse la combinación de metformina con sulfonilureas o de tiazolidindionas con una u otra, cuando alguna de ellas esté contraindicada o no se tolere. Las glinidas o los inhibidores de las α -glucosidasa pueden ser útiles en pacientes muy seleccionados.

En este ámbito la terapia doble con sitagliptina puede ser una alternativa a sulfonilureas o tiazolidindionas, pero su eficacia y seguridad a largo plazo, especialmente esta última, presenta grandes incertidumbres por el escaso número de participantes en

los ensayos y por la duración de los mismos, la mayoría de 24 semanas.

Por otra parte, los estudios comparativos con las terapias combinadas existentes se han limitado a demostrar una no inferioridad con glipizida. Pero teniendo en cuenta que esta última se administró a una dosis menor que la máxima autorizada y que el número de abandonos por falta de eficacia fue mayor en el grupo de sitagliptina.

La terapia triple, que parece estar siendo desplazada por la insulinización combinada con el tratamiento oral, no resulta fácil de posicionar, si tenemos en cuenta que sólo contamos con un estudio con 229 pacientes en el que se demuestra su eficacia pero con un aumento significativo de efectos adversos y sin estudios comparativos.

La buena tolerancia de sitagliptina, la baja incidencia de efectos hipoglucemiantes, su efecto neutro sobre el peso o incluso una relativa eficacia sobre la glucosa posprandial, pendiente de confirmar en estudios diseñados al efecto, pueden ser elementos suficientes para ofrecerla como alternativa a pacientes muy seleccionados, sin embargo, su elevado coste, sólo comparable a las tiazolidindionas, la ausencia de estudios que evidencien los beneficios de sitagliptina sobre las complicaciones de la diabetes y las comentadas incertidumbres sobre su seguridad a largo plazo desaconsejan su uso indiscriminado.

Por tanto, sitagliptina supone una APORTACIÓN MODESTA al arsenal terapéutico.

COSTE / DDD

Principio Activo	Presentación (PVP€ [‡])	DDD*	Coste€/DDD
Sitagliptina:			
Januvia®	100 mg 28 comp (55,95)	100 mg	2,00
Xelevia®	100 mg 50 comp (70,60)		
Tesavel®			
Metformina	850 mg 50 comp (2,29)	2000 mg	0,11
Glibenclamida	5 mg 100 comp (2,34)	10 mg	0,05
Glicazida	80 mg 60 comp (4,81)	160 mg	0,16
Glimepirida	2 mg 120 comp (17,56)	2 mg	0,15
Glipizida	5 mg 100 comp (5,39)	10 mg	0,11
Pioglitazona	30 mg 56 comp (111,52)	30 mg	1,99
Rosiglitazona	4 mg 56 comp (72,93)	6 mg	1,95
Repaglinida	2 mg 90 comp (19,79)	4 mg	0,44
Acarbosa	100 mg 100 comp (21,89)	300 mg	0,66
Miglitol	100 mg 90 comp (19,26)	300 mg	0,64

Fuente: ATC/DDD Index 2008. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.

‡ Precio menor. Anejo 5 de la Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia. (BOE nº 312 de 29 de diciembre de 2007)

NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Tesavel®, DCI: sitagliptina. Publicado 11/02/2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tesavel/H-910-PI-es.pdf>
2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.
3. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2006;28(10):1556-68.
4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonilurea,

5. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):733-45.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Post-authorisation Summary of Positive Opinion for Januvia. European Medicines Agency. EMEA/CHMP/531209/2007. Disponible en URL : http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Januvia_53120907en.pdf
7. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla

Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Fernández García, S., Iniesta López, Mª G., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serma Juan, S., Val Carrascón, Mª I., y Vergara Martín, J. C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
 Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
 Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
 Alcalá, 56 – 28071 Madrid
 Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>
 DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-08-005-6