

SITAGLIPTINA

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: JANUVIA®

comprimidos recubiertos con cubierta pelicular.

100 mg/28 compr (55,95 €)

100 mg/56 compr (111,90 €)

GRUPO TERAPÉUTICO:

A10BH Hipoglucemiantes orales: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP-4)

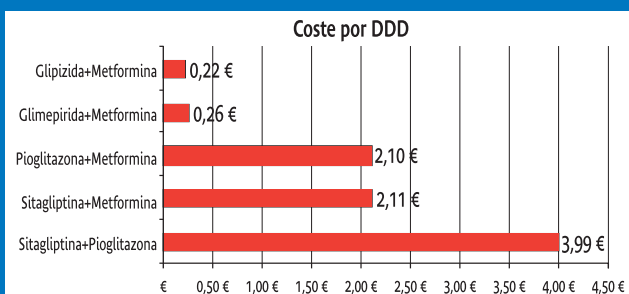
CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica. Aportación Reducida.

Caducidad inferior a 5 años.

FECHA DE LA REVISIÓN: Febrero de 2008.

COSTES COMPARATIVOS:



Coste por DDD del tratamiento combinado de sitagliptina con metformina o pioglitazona frente a otros tratamientos combinados alternativos.

Fuente de datos de PVP de las especialidades:

Base de Datos del Medicamento BOT 2008. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Acceso enero 2008. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Sitagliptina. *Notas Farmacoter* 2008; 15 (4):15-16.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

Fármaco de utilidad en situaciones concretas ★

- Sitagliptina es la primera molécula de una nueva familia de fármacos antidiabéticos orales, los inhibidores de la DPP-4, con indicación de uso en combinación con metformina o glitazonas, para el tratamiento de la DM tipo 2 en pacientes mal controlados con los fármacos mencionados en monoterapia.
- Sitagliptina ha demostrado ser efectivo en la disminución de la HbA1c cuando se añade al tratamiento con metformina o pioglitazona. Su eficacia no es inferior a las sulfonilureas en tratamiento combinado con metformina.
- Parece tener buena tolerancia, con baja proporción de efectos hipoglucémicos severos y un efecto neutro en la variación de peso.
- Sitagliptina puede ofrecer una alternativa al uso de sulfonilureas en la terapia combinada con metformina cuando estas no estén aconsejadas, o como una alternativa a glitazonas, aunque es necesaria la realización de estudios frente a estas que sitúe a ambas en términos de eficacia y seguridad.
- Son necesarios EC a más largo plazo de sitagliptina que nos permitan obtener su perfil de seguridad, además de estudiar si reduce las complicaciones micro y macrovasculares y su capacidad secretagoga.



Mejora relevante



Utilidad en situaciones concretas



No aporta ventajas



Información insuficiente

Metformina es el fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Suele asociarse a sulfonilureas cuando su uso en monoterapia no logra las expectativas de reducción de la HbA_{1c}. Glitazonas se plantean como una alternativa a las anteriores, cuando su uso esté desaconsejado. La triple terapia con antidiabéticos orales (ADO) está siendo desplazada en la actualidad por una incorporación más precoz del tratamiento insulínico combinado con ADO, que permita un control más eficaz de los niveles de hemoglobina glicosilada.

Sitagliptina es la primera molécula de una nueva familia de antidiabéticos orales, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Se promociona con las ventajas teóricas de no producir hipoglucemia ni aumento de peso, además de una administración única diaria. En este boletín se analizan los datos de eficacia y seguridad disponibles de este fármaco en el momento actual, que nos ayuden a posicionar su lugar en el tratamiento de la DM2.

INDICACIONES⁽¹⁾

Está indicada en pacientes con DM2 para mejorar el control glucémico en combinación con *metformina* en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de *metformina*, no logren un control glucémico adecuado.

Está indicada en combinación con un agonista PPAR γ (tiazolidindionas/glitazonas) en pacientes con DM2, en los que el uso de un agonista PPAR γ sea adecuado, en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no logren un control glucémico adecuado.

POSOLOGÍA⁽¹⁾

La dosis de *sitagliptina* es de 100 mg, una vez al día, por vía oral. Se debe mantener la posología de *metformina* o glitazonas que se viniera utilizando, administrando la sitagliptina de forma concomitante. Se puede administrar con o sin alimentos.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁾

Sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, enzima responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (péptido insulínico dependiente de la insulina). Estas hormonas son liberadas por las células del tubo digestivo durante todo el día, incrementándose sus niveles tras una comida, estimulando la liberación de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón en respuesta al aumento de los niveles de glucosa. Esto se refleja en una disminución de los niveles de glucemia postprandial y de la glucemia en ayunas en pacientes con DM2.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

Tras la administración de una dosis oral, la absorción se produce con rapidez, alcanzándose una biodisponibilidad del 87% y un pico máximo de concentración plasmática entre la primera y cuarta hora tras su administración. Se une reversiblemente a proteínas plasmáticas en baja proporción (38%) y su eliminación es fundamentalmente renal sin alterar (79%), y el resto se metaboliza por vía hepática a través del CYP3A4.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica ha sido evaluada en seis ECA, en pacientes con DM2 mal controlados a pesar del tratamiento dietético o farma-

cológico, en los que se ha usado como criterio principal de eficacia el descenso de los valores de HbA_{1c} (ver tabla 1). No se han evaluado en ningún estudio las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

En monoterapia:

- Se han realizado dos ECA, alcanzándose en ambos cifras de descenso de HbA_{1c} significativas respecto a placebo, así como en el porcentaje de pacientes que alcanzan cifras inferiores al 7% de HbA_{1c}. No se han encontrado ventajas sustanciales en la administración de 200 mg de *sitagliptina* respecto a la administración de 100 mg^(2,3).

En terapia combinada:

- En otros 2 ensayos de 24 semanas, realizados frente a placebo, donde se asoció *sitagliptina* a *metformina* en uno y a *pioglitazona* en el otro, se encontraron reducciones de la HbA_{1c} de 0,65% y 0,7% respectivamente^(2,3).
- En otro ECA en el que se evaluaron diferentes terapias iniciales, se observó que la terapia combinada de *sitagliptina* más *metformina* a dos dosis diferentes mostró diferencias significativas frente a la monoterapia en la reducción de la HbA_{1c}⁽⁶⁾.
- Otro ECA comparó *sitagliptina* 100 mg frente a placebo, cuando se asoció a *glimepirida* sola o combinada con *metformina*, encontrando reducciones de la HbA_{1c} de 0,57% y 0,89% respectivamente⁽⁷⁾.
- En un ensayo de no inferioridad se muestra que la combinación de *metformina* y *sitagliptina* no es inferior a la combinación *metformina* y *glipizida*. Sin embargo, hubo más abandonos en el grupo de *sitagliptina* por falta de eficacia (86 frente a 58). Por otro lado, la dosis máxima de *glipizida* administrada en el estudio fue de 20 mg/día, cuando su techo puede llegar a los 40 mg/día. Además, se observan disminuciones más significativas de HbA_{1c} en el grupo de *glipizida* que en el de *sitagliptina* en los pacientes con HbA_{1c} más elevada ($\geq 9\%$) (-1,76% frente a -1,68% en el análisis por protocolo y -1,31% frente a -0,98% por intención de tratar)⁽⁸⁾.

No existen ensayos que permitan comparar la eficacia de *sitagliptina* frente a *glitazonas*.

Algunos autores sugieren que *sitagliptina* puede producir un efecto beneficioso en la función de las células beta pancreáticas. Sin embargo, son necesarios más EC a largo plazo que puedan medir este efecto y sus posibles ventajas en la práctica clínica⁽⁹⁾.

SEGURIDAD^(1,2-8)

Efectos adversos

Los datos de seguridad disponibles son a 52 semanas de duración como máximo. Los efectos adversos observados en los EC con mayor frecuencia respecto a placebo son hipoglucémica, nasofaringitis y catarros, cefalea, mareos y somnolencia⁽¹⁰⁾.

Se ha observado una incidencia de efectos gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal superior, diarrea y flatulencia) similares a placebo y a *glipizida* cuando se añade *sitagliptina* a *metformina*, pero mayores que placebo (13,7% frente a 6,2%) cuando se añade a *pioglitazona*.

No se ha asociado aumento de hipoglucemias al uso de *sitagliptina* concomitantemente a *metformina* o *pioglitazona* frente a placebo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha Técnica Januvia®. MSD. 2007.
- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2632-37.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49:2564-71.
- 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; 29:2638-43.
- 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. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1556-68.
- Goldstein B, Feinglos M, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of Initial

Tabla 1. Características de los principales estudios

ECA	Características	Duración	V. Principal IC (95%)
Aschner P ⁽²⁾	N=741 (18-75 años) A - STG 100 mg (238) B - STG 200 mg (250) C - Placebo (253)	24 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a placebo. A: -0,79 % (-0,96, -0,62) B: -0,94 % (-1,11, -0,77)
Raz I ⁽³⁾	N=521 (27-76 años) A - STG 100 mg (205) B - STG 200 mg (250) C - Placebo (110)	18 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a placebo. A: -0,60 % (-0,82, -0,39) B: -0,48 % (-0,70, -0,26)
Charbonnel B ⁽⁴⁾	N=701 (19-78 años) A - STG 100 mg + MTF (>1500 mg) (464) B - Placebo + MTF (237)	24 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a placebo. A: -0,65 % (-0,77, -0,53)
Goldstein B ⁽⁶⁾	N=1091/1056 (18-78 años) A - STG 100 mg + MTF 1000 mg (183) B - STG 100 mg + MTF 2000 mg (178) C - MTF 1000 mg (178) D - MTF 2000 mg (177) E - STG 100 mg (175) F - Placebo (165)	24 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a placebo. A: -1,57% (-1,80, -1,34) B: -2,07% (-2,30, -1,84) C: -0,99% (-1,22, -0,75) D: -1,30% (-1,53, -1,06) E: -0,83% (-1,06, -0,60)
Rosenstock J ⁽⁵⁾	N= 353 A - STG 100 mg + PGZ (175) B - Placebo + PGZ (178)	24 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a placebo. A: -0,70% (-0,85, -0,54)
Hermansen ⁽⁷⁾	N= 441 (18-75 años) A - STG 100 mg + GMP (≥ 4 mg) (106) B - STG 100 mg + GMP + MTF (≥ 1500 mg) (116) C - Placebo + GMP (106) D - Placebo + GMP + MTF (113)	24 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a placebo. A frente a C: -0,57% (-0,82, -0,32) B frente a D: -0,89% (-1,10, -0,68)
Nauck MA ⁽⁸⁾	N= 1172 A - STG 100 mg + MTF (>1500 mg) (588) B - GLZ 5-20 mg + MTF (584)	52 semanas	Disminución HbA _{1c} frente a valores iniciales. A: -0,67% (-0,75, -0,59) B: -0,67% (-0,75, -0,59)

STG: Sitagliptina; MTF: Metformina; PGZ: Pioglitazona; GLZ: Glipizida; GMP: Glimepirida

bo. Se han descrito menos episodios de hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con *metformina* y *sitagliptina* (4,9%) que en pacientes tratados con *metformina* y *glipizida* (32%), aunque no existen diferencias de relevancia en episodios hiperglucémicos severos entre los dos tratamientos.

No existe incremento de peso en pacientes tratados con *sitagliptina* y *metformina* o *pioglitazona* respecto a placebo, lo que sugiere que *sitagliptina* tiene un efecto neutro sobre la variación de peso.

Precauciones y contraindicaciones

No existen datos de uso en menores de 18 años, embarazo o lactancia por lo que su uso está desaconsejado.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada, dada su eliminación principalmente renal. En pacientes con insuficiencia hepática grave no existen estudios.

En pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl \geq 50 ml/min) no se requiere ajustar dosis. Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave por lo que no se aconseja su uso en este tipo de pacientes.

Interacciones

Dado su bajo metabolismo hepático, no se han observado interacciones relevantes frente a otros fármacos que se metabolizan por el CYP3A4.

Se ha observado un efecto leve sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina y aunque no se recomienda ajuste de dosis de la misma, los pacientes con riesgo de toxicidad digitalica, requieren de especial vigilancia cuando *digoxina* y *sitagliptina* se administren de forma concomitante.

COMITÉ EDITORIAL: Almodovar M^J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Martínez H, Mateo C, Meseguer CM, Morera T, Saiz LC, Sevillano M^L, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3 y 7. ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 1. C/ Hacienda de Pavones 271, 2ª planta, 28030 Madrid. Tfno.: 91 301 64 11. farmac.gapm01@salud.madrid.org

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>); <http://www.infodoctor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

