

### SITAGLIPTINA

Nº 2/ 2008

**Primer antihiper glucemiante oral inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 de administración única diaria.**

#### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Inhibe la degradación de las hormonas **incretinas** activas (**GLP-1**: péptido similar al glucagón y **GIP**: péptido insulínico dependiente de la glucosa). Éstas son liberadas en el intestino delgado a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, las incretinas aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas y reducen los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa-dependiente. Esto conduce a una disminución de la síntesis de glucosa hepática.

#### INDICACIONES (1)

En pacientes con **diabetes mellitus tipo 2** 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, con una sulfonilurea en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no logren un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia, y en combinación con una **tiazolidinodiona** (glitazonas) en caso que ésta sola junto con dieta y ejercicio no logre un control glucémico adecuado.



#### POSOLOGÍA (1)

La dosis de sitagliptina es de 100 mg una vez al día. Debe mantenerse la posología de metformina o de la glitazona y la sitagliptina debe administrarse de forma concomitante. Si se omite una dosis, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día. Puede tomarse con o sin alimentos.

**Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada, así como en caso de insuficiencia renal leve.

En caso de insuficiencia renal moderada o grave e insuficiencia hepática grave no hay experiencia de uso. En estas últimas situaciones no se recomienda su utilización.

**Pacientes de edad avanzada:** No se precisa ajuste de dosis, aunque en mayores de 75 años los datos de seguridad disponibles son limitados y debe actuarse con precaución.

#### FARMACOCINÉTICA (1)

**Sitagliptina** se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima 1 a 4 horas después. Su biodisponibilidad es del 87% y la unión a proteínas plasmáticas del 38%. Apenas se metaboliza y se elimina principalmente por orina (79%); la cantidad restante se elimina por las heces. Su tiempo de vida media es de 12,4 horas.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS (1)

**Estudios en asociación con metformina:**

**Frecuentes (1-10%):** náuseas

**Poco frecuentes (< 1%):** somnolencia, dolor abdominal superior, diarrea, hipoglucemia, anorexia y disminución de peso.

**Estudios en asociación con pioglitazona:**

**Poco frecuentes (> 0,2% y una diferencia > 1 paciente):** hipoglucemia, flatulencia y edema periférico.

**Estudios en monoterapia: (indicación no autorizada):**

**Los más notificados** (> 0,2% y una diferencia >1 paciente) respecto a placebo fueron: cefalea, hipoglucemia, estreñimiento y mareo.

**Otros efectos adversos** notificados en al menos el 5% de los pacientes y más en los tratados con sitagliptina fueron: resfriado y nasofaringitis y con una incidencia <5%: artritis y dolor en las extremidades.

En la mayoría de los estudios clínicos (aunque no en todos) se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos debido a un incremento de los neutrófilos. Este dato no se considera clínicamente relevante.

En la experiencia postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad a sitagliptina, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

#### INTERACCIONES (1)

No se espera que sitagliptina se vea afectada o afecte a medicamentos inductores o inhibidores de los enzimas hepáticos.

El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en caso de insuficiencia renal grave o nefropatía terminal, por ello es posible que en estos casos los inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina, pero no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Apenas posee efectos sobre otros medicamentos. Tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de **digoxina**, aunque no se requiere ajuste de dosis. Se deberá vigilar a estos pacientes si se administran conjuntamente.



#### CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES (1)

- Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.
- No debe utilizarse sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Las tasas de hipoglucemia notificadas en pacientes en tratamiento concomitante con sitagliptina y metformina o pioglitazona han sido similares a las notificadas con placebo asociado a los mismos medicamentos.
- No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave e insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia: no debe usarse.
- Efectos sobre la conducción: No se han realizado estudios, pero debe tenerse en cuenta que tras la administración de sitagliptina se han notificado casos de mareos y somnolencia.

#### EFICACIA

La eficacia y seguridad de sitagliptina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 ha sido evaluada en seis ensayos clínicos<sup>2-7</sup> doble ciego y aleatorizados en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento. Se incluyeron pacientes con valores de HbA1C entre 6,5 a 11%. El resultado primario evaluado en todos los estudios fue el **cambio en el valor de HbA1C** desde el inicio hasta el final del estudio. En todos ellos la dosis de sitagliptina fue de 100 mg una vez al día (**dosis máxima**).

El **primer estudio**<sup>2</sup> (n=701, duración 24 semanas) comparó la efectividad de **sitagliptina** y **placebo** añadidos al tratamiento previo con **metformina** (dosis  $\geq$  1.500 mg/día). La adición de sitagliptina redujo los niveles de HbA1C en mayor medida que la adición de placebo (diferencia -0,65%, p< 0,001). Un mayor número de pacientes en el grupo de sitagliptina+metformina consiguieron que la HbA1C fuera  $\leq$  7% que en el grupo de placebo+metformina (47% vs 18,3%, p<0,001)

En **otro estudio**<sup>3</sup> (n=1.901, duración 24 semanas) se comparó el tratamiento inicial con **sitagliptina** combinada con **metformina**

(1.000 ó 2.000 mg/día) con sitagliptina sola, metformina sola (1.000 ó 2.000 mg/día) ó placebo. La terapia combinada redujo la HbA1C en mayor medida que sitagliptina o metformina en monoterapia (p< 0,001): sitagliptina + metformina 2.000 mg: -2,07%, sitagliptina + metformina 1.000 mg: -1,57%, metformina 2.000 mg: -1,30%, metformina 1.000 mg: -0,99%, sitagliptina: -0,83%. Un mayor número de pacientes en tratamiento con terapia combinada alcanzaron valores de HbA1C < 7% respecto a sitagliptina o metformina en monoterapia (p< 0,01).

Un **tercer estudio**<sup>4</sup> (n= 353, duración 24 semanas) comparó la efectividad de **sitagliptina** o **placebo** añadidos al tratamiento con **pioglitazona** (30 ó 45 mg/día). La adición de sitagliptina redujo los niveles de HbA1C en mayor medida que la adición de placebo (diferencia entre tratamientos: -0,7%, p< 0,001). Un mayor número de pacientes obtuvieron valores de HbA1C < 7% en el grupo de sitagliptina+pioglitazona que en el de placebo+pioglitazona (45% vs 23%, p< 0,001%).

Un **estudio de no inferioridad**<sup>5</sup> (n= 1.172, duración 52 semanas) comparó la adición de **sitagliptina** o **glipizida** (dosis media: 10,3 mg/día) al tratamiento con **metformina** (≥1.500 mg/día). Sitagliptina mostró no ser inferior a glipizida en reducir los valores de HbA1C. En la semana 52 de tratamiento la media de reducción de HbA1C en ambos grupos fue de -0,67% (en pacientes que cumplieron las 52 semanas de tratamiento sin violaciones del protocolo). Un número mayor de pacientes en el grupo de sitagliptina se retiraron del estudio (principalmente debido a pérdida de eficacia: 15% vs 10%) comparado con el grupo de glipizida (valor de p no aportado). Cuando se tuvieron en cuenta todos los pacientes, una proporción similar alcanzó valores de HbA1C < 7% en ambos grupos (52% con sitagliptina vs 51% con glipizida).

En este estudio, el peso corporal disminuyó como media 1,5 kg en el grupo de sitagliptina+metformina y se incrementó una media de 1,1 Kg en el grupo de glipizida+metformina.

En **otro estudio recientemente publicado**<sup>6</sup> (n=273, duración 18 semanas) se evaluó la adición de **sitagliptina** 100 mg/día al tratamiento previo con **metformina** (≥ 1.500 mg/día) comparado con la adición de **placebo** o **rosiglitazona** (8 mg/día) al mismo tratamiento previo. El valor medio de HbA1C era de 7,7% para todos los pacientes. Tras 18 semanas se produjeron mayores disminuciones de HbA1C con los tratamientos activos (-0,73% con sitagliptina y -0,79% con rosiglitazona) que con placebo (-0,22%). La diferencia entre sitagliptina y rosiglitazona no se considera estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1C < 7% fue mayor con sitagliptina (55%) y con rosiglitazona (63%) que con placebo (38%). El peso de los participantes experimentó un aumento medio de 1,5 Kg con rosiglitazona y una disminución con sitagliptina (-0,4 Kg) y con placebo (-0,9 Kg). La diferencia de peso entre los grupos de sitagliptina y rosiglitazona fue de 1,9 Kg (95% IC: 1,3-2,5). En un análisis previamente especificado, la proporción de participantes que experimentaron un aumento de peso superior a 3 Kg fue del 21% en el grupo de rosiglitazona y del 2% en el grupo de sitagliptina y placebo.

En el **último estudio publicado**<sup>7</sup> (n=190, duración 30 semanas) se evaluó la eficacia y seguridad de añadir **sitagliptina** o **placebo** al tratamiento previo con **metformina** a pacientes con diabetes tipo 2 (HbA1C ≥ 8% y ≤ 11%). Tras 6 semanas de tratamiento con metformina (≥ 1.500 mg/día), los pacientes fueron aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg una vez al día o placebo junto con metformina en las mismas dosis anteriores. El primer criterio de valoración de eficacia fue la reducción del valor de HbA1C medido tras 18 semanas desde el inicio de tratamiento con sitagliptina y placebo. Los segundos fueron la reducción de la glucemia basal y la postprandial (2 horas tras la comida) también a las 18 semanas y el valor de HbA1C a las 30 semanas. También se analizó la proporción de pacientes que conseguían valores de HbA1C < 7%.

Sitagliptina comparada con placebo redujo de manera significativa los dos **criterios de valoración de eficacia** (p<0,001). La disminución del valor de HbA1C fue del -1% tanto a las 18 como a las 30 semanas, y un número significativamente mayor de participantes consiguió valores de HbA1C < 7% en el grupo de sitagliptina que en

el de placebo (22,1% vs 3,3%, p<0,001). Sitagliptina fue bien tolerada, neutra en cuanto a ganancia de peso y no se produjo aumento del riesgo de hipoglucemia o de efectos adversos gastrointestinales.

*Para esta hoja de evaluación sólo se han tenido en cuenta los ensayos clínicos realizados con sitagliptina en sus indicaciones aprobadas.*

## CONCLUSIONES

1. Primer inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa-4 comercializado en España.
2. En los estudios publicados sólo se han evaluado variables intermedias, por lo que no se conocen sus efectos a largo plazo, teniendo en cuenta, además que en alguno de estos estudios<sup>4,6,7</sup> el número muestral es bastante reducido.
3. Las dosis de metformina y de glipizida utilizadas en los estudios no han sido las máximas, al contrario que las dosis de sitagliptina y glitazonas.
4. Con los datos disponibles en la actualidad se considera que su efecto sobre el peso es neutro.
5. Su seguridad a largo plazo es desconocida
6. Posee una pauta de administración similar a otros antidiabéticos previamente comercializados, a un coste superior.

PRESENTACIONES COMERCIALES		PVP (€)	CTD* (€)
JANUVIA®	100 mg 28 comprimidos	55,95	1,99
JANUVIA®	100 mg 56 comprimidos	111,90	1,99
PRINCIPIO ACTIVO	DDD** (mg)	COSTE/DDD (€)	
SITAGLIPTINA	100	1,99	
METFORMINA	2.000	0,11	
PIOGLITAZONA	30	2	
GLIPIZIDA	10	0,15	
ROSIGLITAZONA	6	1,72	

Fuente: SIFARCAN. \*CTD: Coste tratamiento día. \*\*DDD: Dosis Diaria Definida

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de JANUVIA®. EMEA y Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia>.
2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. 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.
3. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, et al. Effect of Initial Combination Therapy with Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients with type 2 Diabetes. Diabetes Care 2007;30:1979-87.
4. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al. 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, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2006;28:1556-68.
5. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone; a randomized, double-blind, no-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205.
6. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. Published article online: 14-Jan-2008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00839.x.
7. Raz I et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2008;24:537-50.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

### Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó Vindionet (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Gómez Tijero N\*, Sangrador Raserero A\*\*, Casado Casuso S\*\*.

\*Residente de Farmacia Hospitalaria. H.U. Marqués de Valdecilla  
\*\* Farmacéuticos especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencia de AP Santander-Laredo.