

### EXENATIDA

Incretin mimético de administración subcutánea para el tratamiento de la Diabetes Mellitus 2.

#### MECANISMO DE ACCIÓN <sup>(1)</sup>

Exenatida (EXE) es un análogo de la incretina endógena GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón) que presenta una mayor resistencia a la DPP4 (dipeptidilpeptidasa 4, enzima que inactiva las incretinas). Al activar los receptores de GLP-1, la EXE:

- Incrementa la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas de forma glucosa-dependiente (a medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina se normaliza).
- Suprime la secreción de glucagón.
- Enlentece el vaciamiento gástrico y por ello reduce la velocidad de absorción de la glucosa.

Todo ello lleva a la reducción de la glucemia tanto en ayunas como postprandial.

#### INDICACIONES <sup>(1)</sup>

Tratamiento de DM2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas (SU) en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

Las condiciones de visado restringen su indicación a pacientes con sobrepeso cuyo índice de masa corporal (IMC) sea igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### POSOLOGÍA <sup>(1)</sup>



El tratamiento debe ser iniciado con una dosis de 5 mcg de EXE administrada mediante inyección subcutánea dos veces al día durante al menos un mes con el objeto de mejorar la tolerabilidad. Después, la dosis puede aumentarse a 10 mcg dos veces al día para mejorar de forma adicional el control glucémico. No están recomendadas dosis superiores a 10 mcg dos veces al día. La dosis no necesita ser ajustada diariamente en base al autocontrol de los niveles de glucosa.

**Administración:** dentro de un período de 60 minutos antes del desayuno y cena (o de las dos comidas principales del día, separadas al menos 6 horas). No debe ser administrado después de la comida. Si se olvida una inyección, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis pautada.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min), se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5 mcg a 10 mcg. No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

**Ancianos:** En pacientes mayores de 70 años debe ser utilizado con precaución y se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5 mcg a 10 mcg. La experiencia clínica en mayores de 75 años es muy limitada.

#### FARMACOCINÉTICA <sup>(1)</sup>

**Absorción.** La mediana del pico de concentraciones plasmáticas de EXE se alcanza en 2 horas (tmáx).

**Distribución:** El valor medio del volumen aparente de distribución tras una dosis única de EXE es de 28 l.

**Eliminación:** EXE es eliminada principalmente por filtración glomerular. Su vida media es 2,4 h.

#### EFICACIA

**w Frente a insulina glargina (GLAR) <sup>2,3</sup>**

EXE se ha comparado vs GLAR en dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de no inferioridad, abiertos, multicéntricos de 26 y 32 semanas de duración. Se incluyeron un total de 689 pacientes (n=551+138) con mal control glucémico a pesar de tratamiento con metformina o SU en monoterapia<sup>3</sup> o la asociación<sup>2</sup> de ambos antidiabéticos orales.

La variable principal estudiada fue la reducción de HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal. EXE mostró una eficacia no inferior a GLAR. Ambos tratamientos redujeron la HbA<sub>1c</sub> un 1,11% (diferencia entre los tratamientos 0,017 [IC95% -0,123 a 0,157]) en el primer ensayo<sup>2</sup> y un 1,36% (diferencia entre los tratamientos -0,01 [IC95% -0,17 a 0,15]) en el segundo<sup>3</sup>.

Tanto EXE como insulina redujeron significativamente las glucemias en ayunas aunque la reducción fue significativamente mayor con GLAR que con EXE, mientras que EXE se asoció con glucemias postprandiales más bajas<sup>2</sup>.

El tratamiento con EXE se asoció con una pérdida de peso (disminución media de peso 2,3 kg aunque los pacientes que no presentaron náuseas experimentaron una reducción de peso menor: 1,9 kg) mientras que los pacientes tratados con GLAR ganaron peso (aumento medio de peso 1,8 kg)<sup>2</sup>.

**w Frente a insulina aspart bifásica (ASPART) <sup>4</sup>**

Se dispone de un ECA abierto, paralelo, multicéntrico, de no inferioridad y 52 semanas de duración en el que 501 pacientes con DM2 mal controlados con la combinación de metformina y sulfonilurea a las máximas dosis eficaces, recibieron aleatoriamente EXE o ASPART.

**EXE mostró una eficacia no inferior a ASPART.** La reducción de HbA<sub>1c</sub> con EXE fue 1,04% vs 0,89% con ASPART (diferencia entre los tratamientos -0,15 [IC95% -0,32 a 0,01]).

Los pacientes tratados con EXE experimentaron una disminución media de peso de 2,5 kg mientras que los pacientes tratados con ASPART ganaron una media de 2,9 kg.

**w Un metaanálisis <sup>5</sup> concluye que EXE es más eficaz que placebo** en mejorar el control glucémico, medido como reducción de HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal, (diferencia -1,01% [IC95% -1,18 a -0,84]) y **no es inferior a insulina** (diferencia -0,06% [IC95% -0,22 a 0,10]). A diferencia de sus comparadores, EXE mostró un perfil favorable de pérdida de peso (diferencia entre EXE y placebo en el cambio de peso -1,44 kg [IC95% -2,13 a -0,75] y diferencia entre EXE e insulina -4,76 kg [IC95% -6,03 a -3,49]).

**w Frente a sitagliptina <sup>6</sup>**

En un ECA doble ciego, cruzado y multicéntrico, EXE fue más eficaz que sitagliptina en la reducción de la glucemia postprandial a las 2 horas tras la ingesta y presentó un efecto más potente en el aumento de la secreción de insulina y en la reducción de la secreción de glucagón postprandial. A diferencia de sitagliptina, EXE enlentece el vaciamiento gástrico y redujo la ingesta calórica. La limitación de este estudio es su breve duración (2 semanas).

## SEGURIDAD <sup>(1)</sup>

### Efectos secundarios

§ **Trastornos gastrointestinales.** Náuseas: en los EC frente a placebo, afectaron al 40-50% de los pacientes tratados con EXE, aunque su frecuencia y gravedad disminuyeron con el tratamiento continuado. La incidencia de náuseas también fue claramente mayor con EXE que con GLAR y con ASPART. Otras RAM gastrointestinales muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) fueron vómitos y diarrea. La incidencia de abandonos debido a RAM fue del 8% para pacientes tratados con EXE, 3% para placebo y 1% para insulina, siendo las náuseas y los vómitos responsables de un 4% y un 1% de los abandonos respectivamente.

§ **Hipoglucemia.** En EC con pacientes tratados con EXE y una SU, la incidencia de hipoglucemia (la mayoría de intensidad leve a moderada) aumentó en comparación con placebo por lo que se recomienda **contemplar la reducción de dosis de SU cuando EXE se añade al tratamiento.** Cuando EXE se asoció con metformina, la incidencia de hipoglucemias fue similar a la del grupo placebo. Cuando EXE se comparó con insulina, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa global de hipoglucemias, si bien la frecuencia de hipoglucemias nocturnas fue menor con EXE que con GLAR<sup>2</sup>.

§ **Pancreatitis.** La FDA en 2007 alertó del posible riesgo de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico: dolor abdominal grave y persistente<sup>7</sup>.

§ Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de **alteración de la función renal.** Algunos de estos casos ocurrieron en pacientes en tratamiento con IECAs, ARAII, AINEs y diuréticos.



### Contraindicaciones y precauciones

§ No debe ser utilizado en pacientes con DM1, ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ni en pacientes con DM2 que requieran tratamiento con insulina debido a un fallo de las células  $\beta$  pancreáticas.

§ No está recomendado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave.

§ La administración concomitante con insulina, meglitinidas o con inhibidores de la alfa-glucosidasa no ha sido estudiada, por lo que no se puede recomendar.

§ No se debe utilizar en el embarazo ni durante la lactancia.

### Interacciones

- El enlentecimiento del vaciamiento gástrico producido por EXE puede reducir el grado y velocidad de absorción de medicamentos administrados por vía oral. Se debe realizar un seguimiento cercano de aquellos pacientes que estén recibiendo **medicamentos de estrecho margen terapéutico** o medicamentos que requieran una cuidadosa monitorización clínica.

Los antibióticos se deben tomar al menos 1 hora antes de la inyección de EXE y las formulaciones gastrorresistentes 1 hora antes o 4 horas después.

- **Inhibidores de la HMG CoA reductasa:** Aunque no se requiere un ajuste predeterminado de dosis, se deben tener en cuenta posibles cambios en LDL-C o colesterol total. Se debe evaluar regularmente el perfil lipídico.

- **Warfarina y/o derivados de cumarol:** se debe monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis.

Comité Editorial: **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**  
ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000  
<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó **Vindionet (Farmacia/Boletines)**  
**Autores:** Lorenzo S\*, Gutierrez I\*, Gutierrez JI\*, Sangrador A\*\*, Casado S\*\*  
Farmacéuticos Especialistas de Área de Atención Primaria. \*Gerencia de Atención Primaria Torrelavega-Reinosa. \*\* Gerencia Atención Primaria Santander-Laredo

## CONCLUSIONES

1. Exenatida es un nuevo tipo de medicamento denominado incretin-mimético, autorizado para el tratamiento de la DM2 vía subcutánea en combinación con metformina y/o SU en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

2. En ensayos clínicos EXE en tratamiento concomitante con metformina y/o SU presentó una eficacia no inferior a insulina glargina y aspart bifásica en cuanto al control glucémico (reducción de la HbA<sub>1c</sub>), con una incidencia similar de episodios de hipoglucemia.

3. Sus ventajas frente a la insulina son la pérdida de peso y la no necesidad de titulación de dosis ni monitorización rutinaria de la glucemia.

4. Podría considerarse una alternativa de tercera línea reservada a pacientes obesos con DM2 mal controlados con las dosis máximas toleradas de metformina + SU.

5. Los efectos secundarios más habituales son náuseas, vómitos y diarrea. La FDA ha alertado del potencial riesgo de pancreatitis aguda.

6. No hay estudios sobre sus efectos sobre la mortalidad y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la DM2 y su seguridad a largo plazo.

PRESENTACIONES COMERCIALES	PVP (€)	CTD (€)	Dispensación
BYETTA 5 MCG 1 PL PREC 60DOSIS	112,40	3,75	Receta médica y visado de inspección
BYETTA 10 MCG 1 PL PREC 60DOSIS	133,47	4,45	

Prescripción inicial por especialista hospitalario. Las condiciones de visado restringen su indicación a pacientes con sobrepeso con IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>.

Principio activo	DDD	Coste/DDD (€)
EXENATIDA	15 mcg	5,62-3,34
INSULINA LEVEMIR	40 UI	2,09
INSULINA GLARGINA	40 UI	2,05
INSULINA ASPART BIFÁSICA	40 UI	1,30
INSULINA NPH	40 UI	1,01-1,04
PIOGLITAZONA	30 mg	1,99-2,61
ROSIGLITAZONA	6 mg	1,49-1,97
SITAGLIPTINA	100 mg	2,00
VILDAGLIPTINA	100 mg	2,00-2,50

Fuente Nomenclátor Digitalis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Abril 2009.  
DDD= Dosis Diaria Definida. CTD= Coste Tratamiento día. Coste/DDD= Coste tratamiento calculado como PVP de todas especialidades comercializadas. Los costes para las insulinas se refieren a las presentaciones en plumas. No se ha considerado el coste de la monitorización de la glucemia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Byetta®. Ministerio de Sanidad y Consumo. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, and Brodows RG et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143(8):559-69
3. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther.* 2007; 29(11):2333-48.
4. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a noninferiority study. *Diabetologia.* 2007; 50(2):259-67
5. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007 Jul 11; 298(2):194-206.
6. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(10):2943-52.
7. Alerta de la FDA: Casos de pancreatitis y exenatida (Byetta®) <http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008HCP.htm>

### POTENCIAL TERAPÉUTICO



**NULO O PEQUEÑO**

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