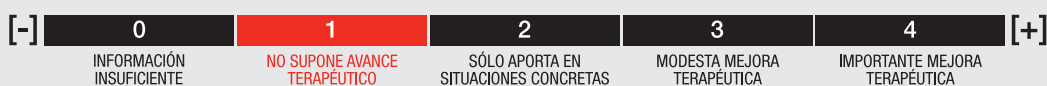


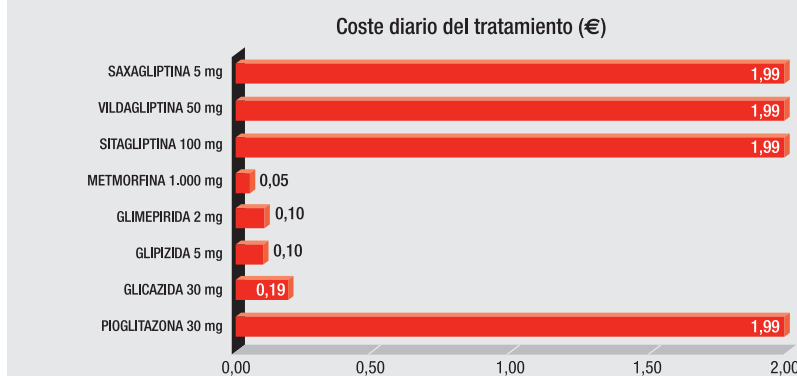
08/2011

Saxagliptina▲ (Onglyza®) en diabetes tipo 2

El tercer inhibidor de la DPP-4... y el último de la fila



Ninguna mejora en eficacia frente al resto de antidiabéticos orales



Indicaciones terapéuticas¹

La saxagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas cuando el antidiabético, junto con la dieta y el ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.

Mecanismo de acción y farmacocinética^{1,2}

Es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o gliptina. Aumenta los niveles de hormonas incretinas, entre ellas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón.

Tiene una alta biodisponibilidad (75%). Su metabolización está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 (CYP3A4/5). Se elimina por vía renal (75%) y vía hepática. Su vida media es de 2,5 horas y la de su metabolito principal, 3,1 horas.

Posología y forma de administración¹

La dosis recomendada es de 5 mg/d, en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día. Puede ser administrado con o sin alimentos a cualquier hora del día.

Eficacia clínica

En los estudios publicados sólo se han valorado variables intermedias, por lo que no se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2 ni en morbilidad. El informe de autorización de saxagliptina tiene tres ensayos en terapia combinada, con metformina³, glibenclamida⁴ y tiazolidindionas⁵ (pioglitazona y rosiglitazona). En monoterapia hay dos ensayos controlados frente a placebo, aunque solo uno se encuentra disponible⁶. También existe un ensayo en el que se evalúa la eficacia de la terapia de inicio combinada con metformina⁷.

- La saxagliptina es un hipoglucemiante indicado en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas.
- No está autorizada en monoterapia, ni en triple terapia, ni como terapia combinada de inicio, ni en combinación con insulina.
- No se ha evaluado su efecto sobre la morbi-mortalidad.
- Su perfil de seguridad no está suficientemente establecido.
- Se recomienda una monitorización de las posibles alteraciones cutáneas.
- No presenta ninguna ventaja frente a otras gliptinas.

Recientemente se ha publicado un estudio de no inferioridad⁸, no incluido en el informe de autorización, en el que se compara el efecto de la adición de saxagliptina 5 mg/día frente a la adición de glipezida. En este estudio de 858 pacientes con DM2 no controlados con dosis estables de

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

metformina (≥ 1.500 mg/d), se comparó el efecto de la adición de saxagliptina (5 mg/día) frente a la adición de glipizida (dosis media de 14,7 mg/día). La variable principal del estudio fue el cambio en HbA1c con respecto a los valores iniciales. Tras 52 semanas, la variación de HbA1c fue de -0,74% en el grupo saxagliptina + metformina y de -0,80% en el grupo glipizida+metformina, alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c $\leq 0,35\%$).

Terapia combinada: en tres ensayos se ha analizado la adición de saxagliptina a metformina³ (saxagliptina + metformina frente a placebo + metformina), glibenclamida⁴ (saxagliptina + glibenclamida frente a placebo + glibenclamida), y tiazolidindiona⁵ (pioglitazona 30-45 mg o rosiglitazona 4-8 mg). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la HbA1c respecto al placebo en todos ellos. En los tres ensayos también se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de glucosa plasmática en ayunas y en la proporción de pacientes respondedores en todos los grupos frente a placebo.

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

Reacciones adversas¹

La seguridad clínica de saxagliptina está basada fundamentalmente en ensayos de 24-52 semanas de duración, lo que limita su extrapolación a un tratamiento que previsiblemente sea de larga duración.

Los efectos adversos más frecuentes (1-10%) en monoterapia fueron: infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sinusitis, cefalea y vómitos¹. Los efectos adversos cutáneos fueron más frecuentes con saxagliptina (13,7%) que con placebo (9,5%). Las tasas de abandono por efectos adversos en los grupos de saxagliptina en monoterapia⁶ oscilaron entre 2,8% y 5,1% en comparación con un 0% en el grupo de placebo.

La incidencia de hipoglucemias en los grupos de saxagliptina fue baja. Sólo en combinación con sulfonilureas se observó una mayor incidencia (13,3% con saxagliptina 2,5 mg, 14,6% con saxagliptina 5 mg y 10,1% con placebo).

El plan de estudio de la seguridad postcomercialización incluye el estudio de las infecciones graves, linfopenia, la seguridad hepática, renal y cardiovascular (incluyendo la realización de un ensayo clínico aleatorizado, frente a placebo, en el se evalúe

el efecto de saxagliptina en la incidencia de eventos cardiovasculares graves) y la posibilidad de producir lesiones cutáneas².

Contraindicaciones y precauciones¹

No debe utilizarse en pacientes con DM tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. No se ha estudiado el uso de saxagliptina en combinación con insulina.

• **Uso con sulfonilureas:** puede que se requiera una dosis menor de la sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilicen en combinación con saxagliptina.

• **Insuficiencia cardiaca:** no hay experiencia de uso

• **Alteraciones cutáneas:** En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de erupción con los inhibidores de la DPP4. Por ello, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

• **Pacientes inmunodeprimidos:** no se ha establecido el perfil de eficacia y seguridad en estos pacientes.

• **Reacciones de hipersensibilidad:** no usar en pacientes que hayan presentado una reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor de la DPP-4.

Situaciones especiales¹

Insuficiencia renal: leve, no se requiere ajuste de dosis; moderada a grave, no recomendado. **Insuficiencia hepática:** leve, no se requiere ajuste de dosis; moderada, debe utilizarse con precaución; grave, no se recomienda su uso. **Ancianos:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia en pacientes a partir de 75 años de edad es limitada y esta población debe tratarse con precaución. **Niños:** no se recomienda el uso. **Embarazo/Lactancia:** saxagliptina no debe utilizarse durante el embarazo ni durante la lactancia.

Interacciones¹

El uso de inductores potentes del CYP3A4 tales como carbameceptina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de saxagliptina. Debe evaluarse con atención el control glucémico cuando se empleen de forma concomitante saxagliptina y alguno de los inhibidores potentes del CYP3A4/5 (diltiazem, ketoconazol).

Lugar en la terapéutica

La saxagliptina es el tercer inhibidor de la DPP-4 o gliptina disponible en el mercado. Las últimas recomendaciones del tratamiento de la DM^{2,9,10} indican que, en ca-

so de fallo de las medidas no farmacológicas y cuando la monoterapia con metformina sea insuficiente, sería de elección la doble terapia con metformina + sulfonilureas.

Se deben reservar las combinaciones de metformina+pioglitazona o de metformina+inhibidor de la DPP-4 o gliptina para cuando las sulfonilureas están contraindicadas o no se toleran (riesgo de hipoglucemias y sus consecuencias). Se puede considerar la adición de un inhibidor de la DPP-4 a una sulfonilurea si la metformina está contraindicada o no se tolera. El tratamiento con un inhibidor de la DPP-4 sólo debería continuarse si existe una respuesta metabólica beneficiosa (disminución de al menos 0,5% en la HbA1c a los seis meses)^{9,10}.

Actualmente no existe evidencia de que saxagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otros inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina) en cuanto a eficacia y seguridad. Además, los datos provenientes de ensayos clínicos a largo plazo de todos los inhibidores de la DPP-4 son limitados, por lo que su perfil beneficio/riesgo no está por el momento establecido^{2,11}. La saxagliptina solo dispone de ensayos de 24-52 semanas de duración. Es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4, en especial los relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.). También es necesario establecer su eficacia y seguridad a nivel cardiovascular. No tiene autorizada la indicación en monoterapia, ni en terapia inicial aunque sea combinada.

No hay ningún ensayo con saxagliptina que evalúe sus resultados en variables de relevancia clínica. Es necesario conocer los efectos de las gliptinas sobre el riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y, en último término, sobre la mortalidad. Por todo ello, se recomienda continuar utilizando la asociación metformina+sulfonilurea, el tratamiento considerado de elección cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2.

Presentaciones

Onglyza® (Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals) 5 mg 28 comp (55,95 €), 5 mg 56 comp (83,92 €). Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la saxagliptina disponible en: <http://www.bit.navarra.es>

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 Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal