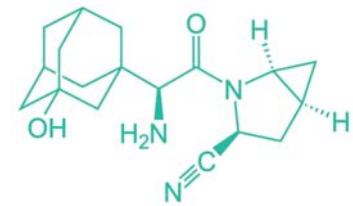


PRINCIPIO ACTIVO

SAXAGLIPTINA



Autor: Montserrat Lloip Fernández.

Revisores: Rafael Herrero Delicado, Eduardo Salas Martín.

NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO): Onglyza® 5mg (Bristol Myers Squibb)

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC): A10BH Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4

CONDICIONES DE DISPENSACIÓN: Con Receta Médica, tratamiento de larga duración (TLD) aportación reducida.

AUTORIZACIÓN: 1 de octubre 2009.

FECHA DE COMERCIALIZACIÓN: 1 de Julio 2010.

resumen

- > Saxagliptina es un antihiper glucemiante inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) indicado en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y/o sulfonilurea o una glitazona.
- > Su eficacia en la reducción del porcentaje de HbA1c es modesta, inferior a otros antidiabéticos de uso habitual. Se desconoce su efecto sobre variables de relevancia clínica como complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la enfermedad.
- > Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones de tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y dolor de cabeza, siendo de carácter leve o moderado. Tiene poca capacidad de producir hipoglucemia. Por todo ello, parece bien tolerada, aunque se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo.
- > Su coste es superior a metformina y sulfonilureas y hasta 12 veces mayor en terapia combinada cuando se compara con la terapia habitual de metformina + sulfonilurea.
- > Saxagliptina no ofrece, con los estudios actuales, ventaja alguna respecto al resto de fármacos con el mismo mecanismo de acción, por los que hablamos de los IDPP-4 sin diferencias entre ellos.
- > Se recomienda seguir utilizando como alternativa de tratamiento metformina sola o la asociación de metformina, sulfonilureas y/o insulina. En el supuesto de que no puedan ser utilizadas podría ser considerada la terapia combinada con IDPP-4 en pacientes concretos en casos muy específicos.

VALORACIÓN: C: Nula o muy pequeña mejora terapéutica.

MÁS INFORMACIÓN: <http://www.murciasalud.es/gftb.php?opt=novedades&idsec=474>

1. INTRODUCCIÓN

Saxagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (IDPP-4) indicados para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1). Saxagliptina es el tercer hipoglucemiante de este grupo que ha sido autorizado en España y en el Reino Unido (2).

2. DATOS CLÍNICOS (3)

2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España.

Pacientes adultos de 18 años y mayores con DM2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona (TZD) cuando metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona solas, junto con la dieta y el ejercicio no logren el control glucémico adecuado.

2.2. Posología y forma de administración.

La dosis recomendada de saxagliptina es de 5 mg una vez al día como tratamiento adicional en combinación con metformina, una tiazolidindiona o una sulfonilurea.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No tomar una dosis doble el mismo día. Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

En pacientes mayores de 75 años, insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática grave no se recomienda su uso.

2.3. Mecanismo de acción.

La saxagliptina es un IDPP-4 potente, selectivo, reversible y competitivo. Tras una sobrecarga oral de glucosa, la inhibición de DDP-4 produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 (glucagón-1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, aumentando las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina y el descenso de glucagón dan lugar a menores concentraciones de glucosa en ayunas y a una reducción en la fluctuación del nivel plasmático de glucosa tras una sobrecarga oral o tras la comida. Por ello saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales.

2.4. Farmacocinética.

La absorción Saxagliptina oral en ayunas es rápida,

alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas de saxagliptina y su metabolito principal en 2-4 horas. La inhibición de la DPP-4 plasmática durante 24 horas tras la administración oral es debida a su elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo. Su unión a proteínas es despreciable, es metabolizada por citocromo P450 3A4/5 dando un metabolito activo que actúa como inhibidor selectivo, reversible y competitivo de DDP4 aunque la mitad de potente.

La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como hepática. El valor medio de la semivida de eliminación (t1/2) para la inhibición de DDP-4 es de 26,9 horas.

3. EFICACIA

Saxagliptina en monoterapia frente a placebo, ha conseguido disminuciones del porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) respecto al valor basal, variable principal estudiada entre 0,43 a 0,54%. El ensayo demostró que en pacientes naive con mal control glucémico, la administración de saxagliptina vía oral en monoterapia durante 24 semanas produjo mejoras significativas en HbA1c y niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y postprandial frente a placebo. El porcentaje de pacientes con HbA1c <7% fue mayor para los pacientes tratados con saxagliptina con dosis de 5 y 10 mg (4).

En terapia dual con otros antidiabéticos orales (metformina, tiazolidindiona, sulfonilurea), saxagliptina ha alcanzado disminuciones de glucemia de 0,54 a 2% (5,6,7,8).

Saxagliptina en dosis única diaria combinada con metformina durante 24 semanas produjo reducciones en Hb1Ac, la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y el área bajo la curva de la glucosa postprandial (PPG AUC) estadísticamente significativas frente a placebo + metformina. La máxima reducción de HbA1c, FPG, y PPG AUC fue observada con la dosis de 5 mg. El cambio de HbA1c basal fue de -0,69% en biterapia comparado con 0,13% para placebo. La diferencia de la media ajustada fue estadísticamente significativa (-0,83% (-1,02-0,63)) p<0,0001 (5). El efecto sobre el control glucémico de saxagliptina combinado con metformina fue superior a cualquiera de ambos medicamentos en monoterapia, observándose mayores disminuciones de la HbA1c cuando se compara con saxagliptina que con metformina en monoterapia (6).

Pacientes que no alcanzan el control glucémico en monoterapia con TZD, al adicionar saxagliptina observaron diferencias estadísticamente significativas y

clínicamente relevantes en los parámetros clave del control glucémico. Principios de mejora del control glucémico con saxagliptina en la reducción de HbA1c aparecieron a las 4 semanas, y siguió descendiendo hasta 24 semanas. Las mayores reducciones de los parámetros medidos (HbA1c, FPG, PPG AUC) se demostraron en el grupo de tratamiento saxagliptina de 5 mg (7).

El estudio con glibenclámda confirmó que la asociación con sulfonilureas reduce significativamente los parámetros medidos para el control glucémico con mayores reducciones de HbA1c, FPG, PPG AUC en pacientes tratados con saxagliptina de 5mg (8).

En el estudio de no inferioridad el cambio de niveles basales de HbA1c fue de -0,74% para saxagliptina + metformina comparado con -0,8 para glipezida + metformina en un análisis por protocolo. La diferencia media ajustada fue de 0,06% (-0,05-0,16). El margen de no inferioridad de <0,35% no se ha superado a las 52 semanas (9) y en el estudio de no inferioridad el cambio de niveles basales de HbA1c fue -0,52 para saxagliptina + metformina frente a -0,62 para sitagliptina + metformina en un análisis por protocolo. La diferencia media ajustada fue de 0,09% (-0,01-0,20). El margen de no inferioridad de <0,3% no se había superado a las 18 semanas (10).

Por tanto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eficacia en la variable principal estudiada y se concluye que la terapia estudiada no es inferior a las combinaciones de sulfonilurea + metformina y sitagliptina + metformina. A pesar de ello la discontinuación de tratamiento por fallo en el control glucémico a las 24 semanas y 18 semanas (medido con altos niveles de FPG) fueron mayores en el grupo de saxagliptina que sulfonilurea 3,5 vs. 1,2% y que sitagliptina 2,0 vs. 0,8%. Los resultados obtenidos en ambos estudios en FPG variable secundaria estudiada mostraron mejoras significativas en el grupo de glipezida + metformina.

4. SEGURIDAD

4.1. Reacciones adversas.

Los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con Saxagliptina 5 mg incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales principalmente vómitos (5,6,7,8). La mayoría de efectos adversos son de intensidad leve o moderada. En terapia combinada saxagliptina produjo menos hipoglucemia y un descenso en el peso de los pacientes que puede

ser favorable en determinado grupo de pacientes (9). Con los datos de los que se dispone, saxagliptina es bien tolerada y segura aunque el número de efectos adversos en pacientes tratados con saxagliptina fue mayor, no fue estadísticamente superior en el grupo de saxagliptina y esto posiblemente se asocie a la limitación del estudio en el que el tiempo de exposición al medicamento fue diferente al tiempo de exposición en el grupo control y a la ausencia de estudios de seguridad a largo plazo.

La administración de saxagliptina no ha dado lugar a alteraciones ni clínica ni estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros clínicos de laboratorio (3).

4.2. Contraindicaciones y precauciones (3).

Saxagliptina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

No debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, en combinación con insulina, insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática grave.

Se requiere dar una dosis más baja de sulfonilurea cuando se combina con saxagliptina por el efecto hipoglucemiante de sulfonilurea.

Se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

4.3. Interacciones (3).

Saxagliptina no altera significativamente la farmacocinética de metformina, glibenclámda, pioglitazona, digoxina, simvastatina, diltiazem o ketoconazol. La farmacocinética de saxagliptina y la de su metabolito activo no fueron alteradas de forma significativa por metformina, glibenclámda, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina.

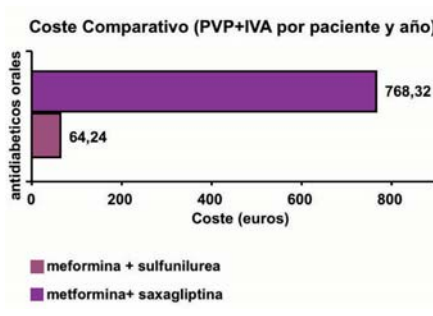
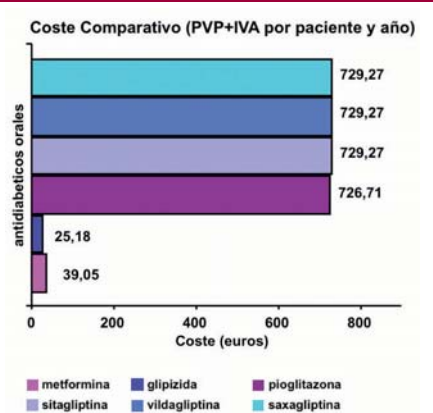
Cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP3A4/5: diltiazem o ketoconazol aumenta la C_{máx} (~60%) y AUC (~2) de saxagliptina y descienden los valores de su metabolito activo. Cuando se administra concomitantemente con un inductor de CYP3A4/5: rifampicina disminuyó C_{máx} (~53%) y el AUC (~76%) de saxagliptina sin afectar a su metabolito activo. La administración concomitante con otros inductores de CYP3A4/5 como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína no ha sido estudiada, pero puede producir una reducción de las concentraciones de saxagliptina y aumento de su metabolito activo. No se conocen los efectos del tabaquismo, dieta, hierbas medicinales o alcohol sobre la farmacocinética de saxagliptina.

5. ANÁLISIS ECONÓMICO.

Ante la falta de estudios fármaco-económicos directos que comparen saxagliptina con el resto de IDPP-4 comercializados o con la terapia habitual (otros anti-diabéticos orales), se indica el coste anual según Dosis

Diaria Definida de los anti-diabéticos orales en el tratamiento de DM2 tomando como precio el PVP + IVA del envase ajustado al tratamiento anual según el nomenclador oficial de marzo 2011:

Impacto económico sobre la prescripción con receta



El coste del tratamiento con saxagliptina resulta superior a metformina y glipizida e igual a pioglitazona, vildagliptina y sitagliptina.

La terapia combinada de saxagliptina tiene un coste aproximadamente doce veces superior a la terapia combinada habitual con sulfonilurea.

6. CONCLUSIONES.

Saxagliptina es un fármaco con modesta eficacia y ligeras ventajas (control de peso e hipoglucemia) no relevantes frente a la terapia habitual (menos aún a largo plazo), del que se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo y con un coste superior a la terapia habitual.

El coste de terapia combinada de saxagliptina con metformina es aproximadamente 12 veces superior a la terapia combinada de metformina + sulfonilurea.

Con los estudios actuales, no ofrece ninguna ventaja

en eficacia, seguridad y coste efectividad respecto al resto de fármacos con el mismo mecanismo de acción (2), por lo que hablamos de los IDPP-4 en lugar de los principios activos individualmente.

Se recomienda seguir utilizando como alternativa de tratamiento de DM2 la asociación de metformina, sulfonilureas y/o insulina. En el supuesto de que no puedan ser utilizadas, podría ser considerada la terapia combinada con IDPP-4 en pacientes concretos en casos muy específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in the management of diabetes. P T. 2010; 35(9): 509-13
- Saxagliptin: New Drug Evaluation, Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS January 2010; 102. (http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_102_saxagliptin.pdf)
- Ficha técnica de Onglyza® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichaTecnica.do?Metodo=detalform> (Consultada 1 febrero 2011)
- Rosenstock J et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2. 2009 Curr Med Res Opin. 2009; 25(10): 2401-11
- The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1649-55
- Jadzinsky M et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: A randomized controlled trial. Diabetes, Obes Metab. 2009; 11(6): 611-22
- Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators. Saxagliptin Added to a Thiazolidinedione Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Control on Thiazolidinedione Alone J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(12):4810-9
- Chacra AR et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. J Clin Pract, 2009; 63(9): 1395-406
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010; 64(12): 1619-31
- Scheen AJ et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26(7): 540-9
- Frederich R et al. A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes. Postgrad Med. 2010; 122(3): 16-27
- Nuevos anti-diabéticos del efecto Incretina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Fichas de novedad terapéutica Rioja Salud 2008; 3(1) (http://www.riojasalud.es/ficheros/evaluacion_nuevos_medicamentos/FNT07-gliptinas.pdf)
- Los IDPP4 (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina) y sus asociaciones con metformina. ¿El meteórico ascenso en la prescripción (in) justificado?, Servicio Uso Racional de Medicamento. Servicio Canario de la Salud, Dirección General de Farmacia. Octubre 2010. (<http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/e3488df8-dab6-11df-9409-4f0bcf4e377e/Gliptinas.pdf>)
- EMA Scientific discussion Saxagliptina. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDF>. (Consultada 1 febrero 2011)
- Nathan DM et al. Medical management of hyperglycemia in type2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32(1): 193-203
- Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. March 2010. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuidelin e.pdf>)
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08. (http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Oste ba_comp1.pdf)
- Management of diabetes: A national clinical guideline, March 2010; Scottish Intercollegiate Guidelines Network; NHS Quality Improvement Scotland. (www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf)

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

Comité editorial: Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Francisco Valiente Borrego, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Edita:
Servicio Murciano de Salud

ISSN:
1887-228X

Depósito Legal:
D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación:
Publicidad líquida

Imprime:
Selegráfica

Si desea recibir la Hoja de evaluación de Medicamentos en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email gesfarma-sms@carm.es, indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo.

Puede descargarla también (incluida la versión larga) en la siguiente dirección <http://www.murciasalud.es/>