



# HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS



Vol. 2, Nº 1/2008  
ISSN 1887-228X

## SITAGLIPTINA

M. Angeles Ariza Copado. Juan Carlos Ruiz Rámirez. Belén Aguilera Musso  
Unidad de Farmacia. Gerencia A.P. Murcia

### NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACIONES

JANUVIA 100MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (55,95 €)  
JANUVIA 100MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (111,90 €)

### CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica  
Financiado por el Sistema Nacional de Salud

### DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

<b>INDICACIONES</b>	<p><b>Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con uno de los siguientes medicamentos:</b></p> <p>* <b>Terapia doble:</b> asociado a <b>metformina, tiazolidindionas o sulfonilureas</b>, cuando el tratamiento en monoterapia con uno de estos fármacos, junto con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.</p> <p>* <b>Terapia triple:</b> asociado a <b>metformina y sulfonilureas</b>, cuando el tratamiento con estos fármacos, junto con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.</p>
<b>MECANISMO DE ACCION</b>	<p>La <b>sitagliptina</b> pertenece a una clase de <b>hipoglucemiantes</b> que se denominan <b>inhibidores de la dipeptidil peptidasa de tipo 4 (DPP-4)</b>, enzima implicada en la inactivación de hormonas incretinas. Las hormonas incretinas (GLP-1 y GIP) son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles en respuesta a la presencia de comida. La sitagliptina actuaría incrementando la concentración y la duración de la actividad de estas hormonas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa, cuando los niveles de glucemia son normales o altos, actúan incrementando los niveles de insulina con una reducción de los correspondientes de glucagón, que conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. La actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima DPP-4, que las hidroliza de una forma muy rápida. El bloqueo selectivo de la DPP-4, se traduce en un incremento de los niveles y de la duración de la actividad de las incretinas.</p>
<b>FARMACOCINETICA</b>	<p>Tras la administración oral alcanza la concentración máxima entre 1 a 4 horas después de la dosis. Su biodisponibilidad oral es del 87%. Se une reversiblemente un 38% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en una pequeña porción (16%) a través del CYP3A4. La sitagliptina se excreta inalterada por orina aproximadamente en un 79%. La vida media de eliminación es de 10-12 horas tras administración oral.</p>
<b>POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION</b>	<p><b>Vía oral: 100 mg/24 horas, en una sola dosis</b>, junto con metformina o agonista PPAR-gamma, con o sin alimento. <b>En combinación con una sulfonilurea</b> puede considerarse una dosis más baja de ésta para reducir el riesgo de hipoglucemias. <b>En Insuficiencia renal</b> con CrCl <math>\geq</math> 50 ml/min: no se requiere un ajuste de dosis, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. <b>En insuficiencia hepática</b> leve o moderada no requiere ajuste de dosis. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.</p>

<b>INTERACIONES</b>	<p>Se ha estudiado las posibles interacciones de sitagliptina con otros antidiabéticos (glimpirida, metformina, rosiglitazona), así como con anticonceptivos orales, simvastatina o warfarina, sin encontrarse interacciones.</p> <p><b>Digoxina.</b> Se han descrito aumentos de hasta el 18 % en la concentración máxima de digoxina al administrar conjuntamente con sitagliptina. Aunque clínicamente no son significativas, se recomienda vigilar a los pacientes con riesgo de intoxicación por esta.</p> <p><b>Ciclosporina.</b> Aumentan las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, pero este cambio no se considera clínicamente relevante</p>
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<p>Las <b>reacciones adversas más frecuentes</b> detectadas en los ensayos han sido: <b>dolor abdominal, dispepsia, bronquitis, escalofríos, nasofaringitis, absceso dental, lesión de menisco, osteoartritis, congestión nasal y dermatitis de contacto.</b></p> <p><b>El riesgo de hipoglucemias</b> varía en función de las combinaciones posibles. En los estudios donde se combina Sitagliptina(SI) con metformina (ME) o pioglitazonas (PI), el riesgo de hipoglucemias fue similar a cuando se combinaban con placebo, pero cuando se combina con glimepirida (GLI) con o sin ME, el riesgo de sufrir hipoglucemia en la cohorte de GLI+SI con o sin ME es superior(12%) que cuando se compara con la cohorte de Placebo+SI con o sin ME (1,8%) . También se observa que cuando se compara ME+GP frente ME+SI, se registraron más hipoglucemias con GP (32%) que con SI (4,9%).</p>

### EFICACIA CLÍNICA COMPARATIVA

Se disponen de diversos ensayos clínicos donde se ha evaluado la eficacia de siglatiptina en terapia combinada, en todos ellos se evaluó como variable principal la reducción de %HbA<sub>1c</sub>.

#### **En doble terapia:**

**-en combinación con metformina:** se han realizado 3 ensayos (1-3), en 701,190 y 1091 pacientes respectivamente, dos de ellos de similar diseño(1,2), de duración de 24(1) y 30 semanas (2) y en donde se empleo como variable principal para medir la eficacia, la reducción del %HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal. En estos ensayos la adición de sitagliptina produjo diferencias significativas en la reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub>: -0,65 (1) y -1 (2).

**-en combinación con pioglitazona:** se ha realizado un ensayo (4) de 24 semanas de duración, en 353 pacientes no controlados adecuadamente con 30 mg ó 45 mg al día de pioglitazona (PI), que fueron aleatorizados para recibir sitagliptina (SI) o placebo. El tratamiento de SI+PI consiguió una diferencia con respecto al grupo de SI+Placebo de HbA<sub>1c</sub> de - 0,70.

#### **- otros ensayos:**

- En doble terapia se ha realizado un ensayo de no-inferioridad, con 1172 pacientes y 52 semanas de duración (5) donde se comparó la terapia combinada de SI+ME frente a GLI+ME y donde las reducciones de HbA<sub>1c</sub> fueron de -0,51 para el grupo de SI y de -0,56 para el grupo de GLI, comprobándose la no inferioridad .
- Otro ensayo de 18 semanas de duración y 273 pacientes (6), se comparó la terapia combinada de SI+ME frente a RO+ME y frente a Placebo +ME. Las disminuciones observadas en la HbA<sub>1c</sub> respecto al grupo placebo fueron -0,51 con SI y -0,57 con RO no observandose diferencias significativas entre los grupos SI+ME frente a RO+ME.

#### **En triple terapia:**

**-en combinación con glimepirida+metformina:** se ha realizado un ensayo de 24 semanas de duración (7) donde se incluyeron 441 paciente, se compararon dos cohortes, la de SI+GLI con o sin ME, frente a Placebo+GLI con o sin ME, Se observó una diferencia en la corte de SI con respecto a la de placebo de HbA<sub>1c</sub>: -0,74. Cuando se compararon los grupos SI+GLI++ME respecto a Placebo+GLI+ ME la diferencia de disminución de HbA<sub>1c</sub> fue -0,89.

Por otro lado en los ensayos clínicos realizados con sitagliptina se ha observado un efecto neutro sobre el peso. También se ha visto que los pacientes tratados con sitagliptina mostraron buenos resultados en algunos de los índices de secreción de insulina y de la función de la celula β pancreática, (HOMA-B y el cociente proinsulina/insulina en ayunas). El índice HOMA-B mide la actividad de la celula β pero no se ha podido establecer aún si es posible preservar o regenerar las celulas β en humanos (8).

## COSTE TRATAMIENTO/ DIA COMPARATIVO

PRINCIPIO ACTIVO	DDD	COSTE DDD
SITAGLIPTINA	100 mg	2.00
METFORMINA	2000 mg	
GLIPIZIDA	10 mg	
GLIBENCLAMIDA	10 mg	
GLICACIDA	30 mg	
PIOGLITAZONA	30 mg	
ROSIGLITAZONA	6 mg	

## CONCLUSIONES

- La sitagliptina es un antidiabético oral que actúa con un nuevo mecanismo de acción y que ha sido autorizado en España para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilúreas o glitazonas en doble terapia, y combinado con metformina y sulfonilúreas en triple terapia.
- El tratamiento combinado con metformina- sitagliptina consigue una eficacia similar en cuanto a la reducción de los valores HbA<sub>1c</sub> a los obtenidos con las combinaciones metformina-glimepirida o metformina-rosiglitazona. La adición de sitagliptina a la combinación metformina y glimepirida consigue una reducción adicional en los niveles de HbA<sub>1c</sub> respecto al nivel basal
- La incidencia de hipoglucemias observadas con la combinación metformina-sitagliptina fue menor que la observada con la combinación metformina-glimepirida. No obstante cuando se utiliza sitagliptina-glimepirida con o sin metformina la incidencia de hipoglucemias aumenta.
- Referente a su seguridad, faltan estudios a largo plazo, la enzima DPP-4, desempeña un importante papel en el sistema inmunitario y se desconoce si la inhibición de esta podría originar efectos adversos. Por otro lado falta conocer a largo plazo, el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes.
- El lugar en la terapéutica está todavía por determinar, no obstante, desde un punto de vista de uso racional del medicamento la adición de sitagliptina podría estar indicada en los siguientes casos:
  - pacientes en tratamiento con metformina y una sulfonilúrea que no tenga un adecuado control glicémico.
  - pacientes con mal control glicémico y en los que no es posible añadir una tiazolidinonas por sus efectos adversos cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Charbonnel B, Karasik A, 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;29:2638-2643.
  2. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res* 2008 ; 24(2) :537-550.
  3. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4-inhibitor and metformin on glycemic control in patients with 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
  4. 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: a 24 week, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(10): 1556-1568.
  5. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in metformin alone: a randomized, double-blind, non-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. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5) :733-45.
  8. Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: 2008-07-07
- Comité de redacción: Juan Carlos Ruiz Ramírez, M Angeles Ariza Copado, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez.  
 Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Servicio Murciano de Salud.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.