



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA



Vol. 2 - N.º 3/2001

REPAGLINDA

Arocas Casañ, V*; Salas Martín, E**; Fernández Varón E*. (* FIR III. H.U. "Virgen de la Arrixaca". **Farmacéutico de A. Primaria de Lorca).

La repaglinida, recientemente comercializado en España, es el primer fármaco perteneciente al grupo de las meglitinidas, un nuevo grupo de antidiabéticos orales que actúan estimulando la secreción de insulina en las células β del páncreas. Este mecanismo de acción recuerda a las sulfonilureas, no obstante presentan diferencias estructurales y se unen a receptores distintos.

INDICACIONES AUTORIZADAS

Pacientes con diabetes mellitus tipo II cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. También está indicada en combinación con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas (1).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

ADULTOS

Dosis Inicial: no hay un régimen posológico fijo, este depende de los niveles de glucosa, la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg antes de las comidas. Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg antes de cada comida.

Dosis de mantenimiento: la dosis individual máxima recomendada es de 4 mg antes de las comidas principales, ajustada según la respuesta de la glucosa en sangre.

La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años.

No se precisa ajuste de dosis en la Insuficiencia Renal ya que repaglinida se excreta principalmente por la bilis, aunque está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave.

Cuando repaglinida se asocia a metformina, la dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg antes de las comidas principales, con ajuste de dosis según respuesta de la glucosa en sangre. Las dosis se toman generalmente 15 minutos antes de las comidas, pero puede variarse desde inmediatamente antes, hasta 30 minutos antes de la comida.

Repaglinida se metaboliza ampliamente a nivel hepático por lo que no se recomienda su utilización en pacientes con disfunción hepática.

SEGURIDAD

En los ensayos clínicos previos a su comercialización, repaglinida muestra un perfil de acontecimientos adversos comparable al de las sulfonilureas, siendo los más frecuentes:

- Hipoglucemia (16% de los pacientes tratados con repaglinida frente al 20% de los tratados con sulfonilureas). Los síntomas de hipoglucemia incluyen taquicardia, palpitaciones, temblor, dolor de cabeza, confusión, irritabilidad, cambios de personalidad, convulsiones, coma.

- Gastrointestinales: Náuseas (3-5%), diarrea (4-5%), estreñimiento (2-3%), vómitos (2-3%), dispepsia (2-4%). Incidencia similar a placebo y sulfonilureas.

- Infecciones respiratorias de las vías altas (24% frente a 18% del grupo placebo).

- Ganancia de peso.

La utilización del fármaco permitirá confirmar o no dicha incidencia.

Repaglinida interacciona con inhibidores e inductores del isoenzima 3A4 del citocromo P450. Potencian la actividad: IMAO, IECAs, AINEs, alcohol y la reducen: anticonceptivos orales, tiazidas, corticoides, hormonas tiroideas.

Esta contraindicado su uso en hipersensibilidad conocida a repaglinida, diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, embarazo y lactancia, menores de 12 años, trastornos graves de la función renal o hepática y tratamiento concomitante con medicamentos inductores o inhibidores de CYP3A4.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado diversos estudios clínicos en los que se evaluó la eficacia de repaglinida.

Repaglinida en monoterapia frente a placebo (2)

En un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, realizado por Jovanovic y cols. a dosis fijas, de 24 semanas de duración, 361 pacientes diabéticos tipo 2 se trataron con placebo (n=75), repaglinida 1 mg (n=140) o repaglinida 4 mg (n=146). Los grupos tratados con repaglinida 1 mg y repaglinida 4 mg disminuyeron la glucemia en ayunas (-47 mg/dl y -49 mg/dl respectivamente) mientras que el grupo placebo la aumentó (19 mg/dl). Para los grupos tratados con repaglinida, los cambios al final del estudio con respecto a los valores basales de la HbA1C oscilaron entre -1,8 y -1,9% res-

pectivamente para los subgrupos tratados previamente con otros antidiabéticos orales y entre -2,5 y -2,7% para los subgrupos no tratados previamente.

Repaglinida en monoterapia frente a gliburida (glibenclamida)

En un ensayo controlado de 1 año de duración, Marbury y cols.(3) compararon la eficacia de repaglinida y glibenclamida en pacientes tratados y no tratados previamente. En este estudio multicéntrico doble ciego (n=544), un grupo de pacientes tomó repaglinida 0,5 mg tres veces al día antes de las comidas y otro grupo glibenclamida 2,5 mg diarios. Las dosis se ajustaron hasta un máximo de 12 mg de repaglinida o 15 mg de glibenclamida diarios. El 60% de los pacientes tratados con repaglinida completó el año de tratamiento, frente al 63% de glibenclamida. La principal razón de abandono del ensayo fue la falta de eficacia. En el grupo de pacientes no tratados previamente, la HbA1C decreció de 9,4% a 7,6% para repaglinida y de 8,6 a 8,4% para glibenclamida. En pacientes previamente tratados con un hipoglucemiante oral la reducción fue menor (8,6 a 8,4% para repaglinida y 8,8 a 8,5% para glibenclamida). Se notificaron hipoglucemias en el 15% de los pacientes tratados con repaglinida y en el 19% de los tratados con glibenclamida.

Wolffenbuttel y cols. (4) estudian repaglinida frente a glibenclamida en 424 pacientes en su mayoría (91%) previamente tratados con sulfonilureas solas o combinadas con metformina. El ensayo tiene una duración de un año, tras el cual concluyen 320 pacientes. No se encuentran diferencias en cuanto a efectos adversos entre ambos tratamientos y tampoco en cuanto a incidencia de hipoglucemias. Los niveles de HbA1c solo se reducen en el subgrupo de pacientes no tratados previamente con otro hipoglucemiante, y esta reducción es significativamente superior con glibenclamida (-2,4% vs -1,0%, p<0,05).

Adición de repaglinida a metformina en monoterapia en diabéticos tipo 2 (5)

Se incluyen en el estudio 83 pacientes diabéticos tipo 2 tratados con metformina y con un control glucémico inadecuado (HbA1c>7,1%). Los pacientes son aleatorizados en tres grupos: metformina, metformina mas repaglinida y repaglinida sola. La combinación metformina mas repaglinida presenta un mejor control glucémico comparada con metformina sola o repaglinida sola en pacientes diabéticos tipo 2 cuya glucemia no ha sido bien controlada con metformina monoterapia.

CONCLUSIONES

La repaglinida es una meglitinida, nuevo grupo de antidiabéticos orales, con una eficacia y un perfil de efectos adversos muy similar a sulfonilureas.

Dados su rápido comienzo de acción y duración corta es útil en el control de la glucemia postprandial

para la que ya existen otras alternativas terapéuticas. La necesidad de 3-4 administraciones diarias puede comprometer el cumplimiento terapéutico.

Dado que es un nuevo grupo farmacológico su seguridad y eficacia a largo plazo están por establecer.

El coste de tratamiento es muy superior a otros hipoglucimiantes orales.

Principio activo	Repaglinida (DCI)
Nombre comercial	Novonorm®
Presentación/precio	0,5 mg - 90 comp (3.319 ptas) 1 mg - 90 comp (3.440 ptas) 2 mg - 90 comp (3.586 ptas)
Características	Aportación reducida
Dosificación	0,5-1 mg antes de las comidas principales

COSTE COMPARATIVO

Principio activo	DDD	Coste de la DDD
Repaglinida	6 mg	120-443
Glibenclamida	10 mg	8-25
Glicazida	160 mg	29-47
Glimepirida	2 mg	49-60
Glipizida	10 mg	18-35
Gliquidona	60 mg	27-43
Metformina	2.000 mg	22
Acarbosa	300 mg	121-207

Fuente: Nomenclator Digitalis. INSALUD.Octubre 2000.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- *Ficha técnica de Repaglinida: Novonorm®. Laboratoriso Novo Nordisk. 2000.*
- 2.- *Jovanovic L, Dailey G 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: A 24-week fixed-dose efficacy and safety study. J Clin Pharmacol 2000 Jan; 40(1):49-57.*
- 3.- *Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. Diabetes Res Clin Pract 1999 Mar; 43(3):155-166.*
- 4.- *Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomised double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. Diabetes Care 1999 Mar;22(3):463-7.*
- 5.- *Moses R, Slobodniuk R, Boyages S et al. Effect of repaglinida addition to metformina monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999 Jan; 22(1):119-24.*

Comité de redacción: Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Juan Antonio Sanz Moreno.

Edita: Gerencia de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Dirección Territorial de Murcia, INSALUD

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones del 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 Atención Primaria de Murcia (farmac@gapmu01.insalud.es), Cartagena (farmac@gapct02.insalud.es) y Lorca (farmac@gapl03.insalud.es).