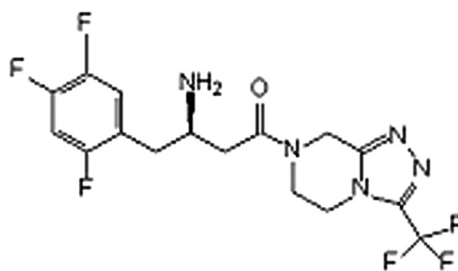
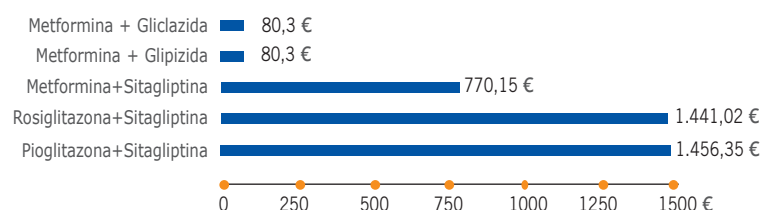


# SITAGLIPTINA



<b>Marcas comerciales</b>	Januvia®
<b>Presentación</b>	100 mg 28 comp (55,95 €), 100 mg 56 comp (111,90 €)
<b>Aportación</b>	Reducida
<b>Grupo terapéutico</b>	A10BH Hipoglucemiantes. Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)
<b>Condiciones de disp.</b>	Receta médica

## Coste de tratamiento año (PVP €)



Fuente Remedios, abril 2008

## Resumen

- Sitagliptina (S) es un antidiabético oral (ADO) con un mecanismo de acción novedoso: inhibe el enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4).
- Está indicada en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), en asociación con otro ADO (metformina o glitazonas), siempre y cuando no se alcance un control glucémico adecuado con metformina o glitazonas y medidas no farmacológicas (dieta y ejercicio). La posología recomendada es de 100 mg una vez al día.
- La adición de S a otro ADO ha demostrado mejorar el control glucémico, medido como variaciones de la HbA<sub>1c</sub>. No se han valorado los efectos de S en variables de morbimortalidad.
- La eficacia de S se valoró en comparación con glipizida (ambas asociadas a metformina) en un único estudio. S demostró no ser inferior al comparador activo, aunque el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por falta de eficacia fue mayor en el grupo de S.
- S se considera un fármaco bien tolerado. En el único estudio con comparador activo, se observó una menor incidencia de hipoglucemias totales y un mejor control del peso en los pacientes tratados con S en comparación con glipizida.
- La experiencia de uso con S es limitada, tanto en el tiempo como en el número de pacientes. No hay datos que garanticen la seguridad a largo plazo. Se precisan también estudios que comparen S con otros ADO.
- El coste del tratamiento de las asociaciones de S con metformina o con glitazonas es 9 y 18 veces superior respectivamente al coste del tratamiento combinado de primera elección para el tratamiento de la DM2 en la actualidad (metformina y sulfonilurea).

**S es un antidiabético oral autorizado para el tratamiento de la DM2, siempre en asociación con otros ADO.**

**Mejora el control glucémico en comparación con placebo pero no presenta ventajas en eficacia frente al único ADO con el que se ha comparado (glipizida).**

**Es un fármaco bien tolerado a corto plazo.**

**La escasa experiencia de uso, la falta de estudios que demuestren beneficios respecto a otros ADO y su elevado coste son los motivos que justifican seguir recomendando la metformina sola o en asociación con sulfonilureas como tratamiento de elección en DM2.**

## INDICACIONES Y POSOLOGIA<sup>1</sup>

- Sitagliptina (S) es un antidiabético con un mecanismo de acción novedoso que inhibe el enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4), provocando un aumento de la síntesis de insulina y una disminución de la secreción de glucagón.
- Está indicada en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) asociado a los antidiabéticos orales (ADO), metformina (met) o glitazonas, siempre y cuando la dieta y el ejercicio, junto con la met o las glitazonas, no logren un control glucémico adecuado.
- S se administra a dosis de 100 mg una vez al día. Debe mantenerse la posología de met o glitazona.

## EFICACIA

Se valoró mediante ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo y/o un comparador activo, en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con ejercicio físico y dieta, con edades entre 18-78 años y HbA<sub>1c</sub> entre 6,5-10%. La variable principal de eficacia en todos los estudios fue la variación observada en la HbA<sub>1c</sub> respecto al nivel basal. Otras variables que se analizaron fueron el porcentaje de pacientes que alcanzan niveles de HbA<sub>1c</sub> <6,5%-7% y la glucemia en ayunas. En algunos casos se utilizó medicación de rescate (principalmente met). La S se ha valorado en monoterapia y asociada a otros ADO.

**A. Monoterapia:** Se han realizado 3 estudios de S en monoterapia frente a placebo (n=741 p, 24 sem<sup>2</sup>; n=521, 18 sem<sup>3</sup>; n=151, 12 sem<sup>4</sup>). En todos ellos se observaron reducciones significativas en HbA<sub>1c</sub>. El beneficio fue mayor en los pacientes con HbA<sub>1c</sub> basal más elevada. En la actualidad, S solo tiene la indicación autorizada para tratamiento combinado, no en monoterapia.

### B. Tratamiento combinado:

**1. Estudios vs placebo:** 6 estudios valoraron la eficacia de S a dosis de 100 mg/d en combinación con otros ADO:

- **Asociado a met:** Se han realizado 4 estudios<sup>5-8</sup>. En 3 de ellos (n= 701, 24 sem<sup>5</sup>; n=190, 30 sem<sup>6</sup>; n= 1.091, 24 sem<sup>7</sup>), con la asociación de S y met se consiguieron mayores reducciones significativas de HbA<sub>1c</sub> respecto a placebo, que oscilaron entre 0,58% y 1%.

En el otro (n= 273, 18 sem)<sup>8</sup>, también se observaron mayores reducciones de HbA<sub>1c</sub> en el grupo de S respecto a placebo (-0,73% vs -0,22%). Además, se administró met + rosiglitazona a un tercer brazo de tratamiento. No se encontraron diferencias entre los grupos de S y rosiglitazona (-0,73% vs -0,79%); sin embargo, este resultado

no es valorable, porque en el diseño del estudio no se planteó la comparación de dichos fármacos.

- **Asociado a pioglitazona:** En un estudio (n=353, 24 sem)<sup>9</sup>, la adición de S a pioglitazona redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> en comparación con placebo (0,85% vs -0,15%).
- **Asociado a glimepirida +/- met:** en este estudio (n=441, 24 sem)<sup>10</sup> se valora la eficacia de S en comparación con placebo en pacientes tratados con glimepirida o bien con glimepirida y met. Con la adición de S a dicho tratamiento se consigue un beneficio significativo en la variación de la HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (-0,45% vs +0,28%). Así mismo, se analizó de forma separada la adición de S a los grupos glimepirida y glimepirida+met, y se obtuvieron reducciones significativas respecto a placebo en ambos casos. En la actualidad, la S no tiene indicación autorizada en asociación con sulfonilureas.

### 2. Estudios vs tratamiento activo (ADO):

- **Vs glipizida:** En un estudio de no inferioridad (n=1.172, 52 sem)<sup>11</sup> se comparó S vs glipizida (5-20 mg/d), ambas asociadas a met. No se observaron diferencias en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> respecto a la basal (-0,67% en ambos grupos). Se detectó un mayor porcentaje de abandonos (34% vs 29%), así como de retiradas por ineficacia (15 vs 10%) en el grupo de S en comparación con glipizida. El porcentaje de retiradas es un dato importante, si se tiene en cuenta que el diseño del estudio no plantea el análisis de los resultados por intención de tratar, sino solo en aquellos pacientes que finalizan a las 52 semanas. En el análisis por intención de tratar, se observaron ligeras diferencias (no significativas) a favor de glipizida en la reducción de HbA<sub>1c</sub> en comparación con S (-0,56% vs -0,51%). Por otro lado, la extrapolación de los resultados también se encuentra parcialmente limitada ya que se utilizan dosis medias de glipizida de 10,3 mg/d, muy inferiores a la máxima autorizada (40 mg/d).

En un metaanálisis de ensayos realizados con S y otros fármacos con un mecanismo de acción similar<sup>12</sup>, se confirmaron los resultados recogidos anteriormente: los inhibidores de la DPP-4 (S) mostraron beneficio en el control glucémico frente a placebo.

Es importante recordar que en la actualidad la primera línea de tratamiento para la DM2 es la met asociada o no a sulfonilureas<sup>13,14</sup>.

## SEGURIDAD<sup>1</sup>

### Reacciones adversas

En base a la escasa experiencia de uso, parece que S es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes

observadas con S en los estudios fueron: infecciones (urinarias, nasofaríngeas), reacciones gastrointestinales (diarrea, náuseas), musculoesqueléticas, alteraciones del SNC (dolor de cabeza), cutáneas e hipoglucemia<sup>1</sup>.

En comparación con glipizida, (ambas asociadas a metformina)<sup>11</sup>, S se asoció con un menor porcentaje de pacientes con hipoglucemias totales (4,9% vs 32%) e hipoglucemias graves o que requirieron asistencia médica (0,2% vs 1,2%). En este mismo estudio, se observó una reducción del peso corporal con S a las 52 semanas del estudio, en comparación con un aumento en el grupo de glipizida (-1,5 Kg vs + 1,1 Kg). Dichas diferencias, aunque son relevantes, deben ser interpretadas con cautela, ya que este es el único estudio en el que se han detectado y además, estos hallazgos no se refieren a variables principales ni secundarias definidas en el diseño del estudio. Por otro lado, a pesar de estos resultados, la incidencia global de reacciones adversas, así como la retirada por las mismas, no fueron diferentes entre ambos tratamientos.

En terapia combinada con pioglitazona<sup>9</sup>, en el grupo de S se observó una mayor retirada por reacciones adversas en comparación con placebo (5,7% vs 1,1%). De ellas, las más frecuentes fueron las gastrointestinales.

En la actualidad, no hay datos que garanticen la seguridad a largo plazo con S. A nivel global, se detectó una mayor incidencia de tumores en el total de pacientes tratados con S (N=2786) respecto a los comparadores (N=2.355) 1,8% vs 1,3%<sup>15</sup>. Así mismo, se observó un mayor número de casos de ideas suicidas en el grupo tratado con S respecto a los controles (4 vs 1)<sup>15</sup>. Aunque estos datos no son concluyentes, los hallazgos son suficientemente relevantes para justificar que S se use con precaución y se realice una estrecha vigilancia postcomercialización que confirme o descarte dicho hallazgo.

### Precauciones

No debe utilizarse en pacientes con DM1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Dada la falta de experiencia de S en pacientes con insuficiencia renal (IR), no se recomienda su uso en aquellos con IR moderada o grave.

### Interacciones

No se han descrito interacciones con los ADO asociados en los estudios. S se metaboliza en un 20% a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Por ello, los inhibidores potentes de dicha enzima (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina, etc) pueden alterar la farmacocinética de S, sobre todo en pacientes con IR o con nefropatía terminal. Se ha descrito un aumento de la concentración de digoxina tras la administración de S. Así mismo, la ciclosporina puede aumentar algunos parámetros cinéticos de S. Aunque no se requiere ajuste de dosis en ninguno de los casos, se recomienda vigilancia.

## Bibliografía

1. EMEA. Sitagliptina. Ficha Técnica. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
2. Ashner P, Kipness MS, Lunceford JK, et al. Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2632-7.
3. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Sitagliptin Study 023 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:2564-71.
4. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;79:291-8.
5. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. 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;29:2638-43.
6. 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 Opin*. 2008;24:537-50.
7. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1979-87.
8. Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008; 14 [Epub ahead of print]
9. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Sitagliptin Study 019 Group. 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. *Clin Ther*. 2006;28:1556-68.
10. Hermansen K, Kipness M, Luo E, et al. 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, Obesity and Metabolism*. 2008;9:733-45.
11. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonilurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.
12. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
13. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Management of type 2 diabetes-Management of blood glucose. Clinical Guideline 2002. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance>
14. New Zealand Guideline Group (NZGG). Management of type 2 diabetes. Evidence-Based Best Practice Guideline 2003. Disponible en: <http://www.nzgg.org.nz/>
15. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Januvia. Scientific Discussion. EMEA/H/C/722. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>

### Otros referencias consultadas (no citadas):

- NHS. National Prescribing Centre (NPC) and Wessex Drug and Medicines Information Centre. Sitagliptin in type 2 diabetes. On the Horizon Post Launch Update. 2007. Disponible en: [www.npc.co.uk](http://www.npc.co.uk)
- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes. 2007. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
- Servicio Navarro de Salud. Sitagliptina. Informe de evaluación. 2008. Disponible en: [www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET\\_2008\\_2\\_1.pdf](http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2008_2_1.pdf)
- Sitagliptine. Diabète de type 2: peu efficace, et trop de risques mal cernés. *Prescrire*. 2007;27:289.
- Sitagliptina/metformin para la diabetes tipo 2. *Med Lett Drugs Ther*. 2007;XXIX:9.
- Regional drugs and therapeutics centre (RDTc). Sitagliptin.. *New Drug Evaluation*. 2007 Nº 85. Disponible en: <http://www.nyrdtc.nhs.uk/>
- Tiazolidinonas y enfermedad cardiovascular. *Med Lett Drugs Ther*. 2007;XXIX:17.



Comité de Redacción: Rosa Miranda Hidalgo, Judit Ceruelo Bernejo, Alejandra García Ortiz.  
Comité Editorial: M<sup>a</sup> Angeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, José M<sup>a</sup> Pino Morales.

