



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



Principio activo:

## SITAGLIPTINA

Nombre Comercial y presentación:

**JANUVIA® (Merck Sharp & Dohme)**

Comprimido recubierto (55,95 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de evaluación:

Febrero 2008

Fecha de comercialización:

Diciembre 2007

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de **SITAGLIPTINA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**Continuar utilizando la asociación metformina + sulfonilurea cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2, tratamiento considerado de elección.**

**En terapia triple, la adición de sitagliptina a metformina y a una sulfonilurea sería una alternativa a los tratamientos actualmente utilizados.**

La sitagliptina pertenece a una nueva clase de hipoglucemiantes que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), enzima que inactiva las hormonas incretinas. Está autorizado para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o glitazonas en terapia doble, y combinado con metformina y sulfonilureas en triple terapia.

El tratamiento combinado metformina + sitagliptina consigue una eficacia similar a metformina + glipezida y a metformina + rosiglitazona en la reducción del nivel de HbA<sub>1c</sub>.

La adición de sitagliptina a metformina + glimepirida consigue una reducción adicional de -0,89% en los niveles de HbA<sub>1c</sub> respecto al nivel inicial.

Ningún ensayo ha sido lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica en diabetes. Es necesario conocer el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y en último término sobre la mortalidad.

La incidencia de hipoglucemia fue menor con sitagliptina + metformina que con glipezida + metformina. No obstante, cuando se asoció sitagliptina a glimepirida la incidencia de hipoglucemia aumentó con respecto a placebo + glimepirida.

Debido a que actúa con un nuevo mecanismo de acción que provoca la inhibición de un enzima con numerosos sustratos, es necesario conocer más sobre su seguridad a largo plazo.

*Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.*

### Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: \*

Importante mejora terapéutica: \*\*\*

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: \*\*

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Unax Lertxundi, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porrás, M<sup>o</sup> Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CENM. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM 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 futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en combinación con:

- metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina no logren un control glucémico adecuado.
- una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no logren un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a las contraindicaciones o intolerancia.
- una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no logren un control glucémico adecuado.
- un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas –PPAR $\gamma$ –, (p.ej: tiazolidindionas), cuando éste sea adecuado, en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR $\gamma$  solo, no logren un control glucémico adecuado.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

La sitagliptina pertenece a una clase de hipoglucemiantes que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. La sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente.

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Se administran 100 mg una vez al día, junto a metformina o a una tiazolidindiona. En combinación con una sulfonilurea pueden considerarse dosis más bajas de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día. Puede tomarse con o sin alimentos.

## EFICACIA CLÍNICA

Su eficacia y seguridad se han evaluado en ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con DM2, disponiéndose de estudios en monoterapia y en combinación.

En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) con respecto a los valores basales.

En doble terapia se ha demostrado una eficacia similar de la combinación metformina + sitagliptina frente a metformina + glipizida, consiguiendo reducciones de 0,67% en HbA<sub>1c</sub><sup>10</sup>. También el tratamiento con metformina + sitagliptina ha demostrado una eficacia similar a metformina + rosiglitazona (reducción de 0,73% y 0,79% respectivamente en HbA<sub>1c</sub>)<sup>11</sup>.

Respecto a la triple terapia, sólo existe un estudio que confirma que la adición de sitagliptina a metformina + glibenclamide consigue una reducción respecto al nivel inicial de -0,59% en los niveles de HbA<sub>1c</sub><sup>13</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM)

Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor incidencia en el grupo de sitagliptina fueron: dolor abdominal, dispepsia, bronquitis, escalofríos, nasofaringitis, absceso dental, lesión de menisco, osteoartritis, congestión nasal y dermatitis de contacto<sup>2</sup>. Presenta un efecto neutro en el peso<sup>2</sup>.

Su seguridad a largo plazo es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la DPP-4, que tiene un papel importante en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener consecuencias nocivas a largo plazo<sup>6,15</sup>.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Hipoglucemia:** en los ensayos clínicos con sitagliptina en monoterapia o combinada con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia notificadas fueron similares a placebo. Cuando se combinó sitagliptina con sulfonilureas, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo. No se ha estudiado adecuadamente el uso de sitagliptina en combinación con insulina ni meglitinidas.

## Utilización en situaciones especiales<sup>1,2</sup>

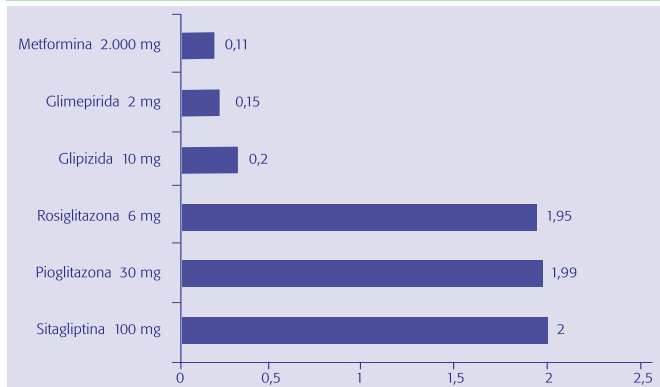
No existen datos adecuados por lo que no debe utilizarse en **embarazo, lactancia, niños o adolescentes**.

**Insuficiencia renal (IR):** en IR leve (50-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. En IR moderada o grave, o en pacientes en diálisis la experiencia es limitada (pacientes excluidos de los ensayos clínicos), **por lo que no deben ser tratados con sitagliptina**.

**Insuficiencia hepática (IH):** no se requiere ajuste de dosis en IH leve o moderada. No se ha estudiado en IH grave.

**Ancianos:** no se precisa ajuste de dosis en función de la edad. Se dispone de poca información en mayores de 75 años.

## COSTE (€/DDD)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La sitagliptina pertenece a una nueva clase de antidiabéticos orales. Ubicar su papel dentro del tratamiento de la diabetes resulta difícil porque la evidencia disponible frente a fármacos más antiguos es todavía limitada. Su uso en monoterapia no está aprobado en España, por lo que parece que va a competir con las sulfonilureas por un lugar en la terapia doble de esta enfermedad. Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones de práctica clínica<sup>16,17</sup> en el tratamiento de DM2 con doble terapia, consideran como primera opción la asociación de una sulfonilurea a metformina para mejorar el control glucémico.

En un estudio de no inferioridad<sup>10</sup> la combinación sitagliptina + metformina no se mostró inferior en términos de eficacia a glipizida + metformina en la reducción de niveles de HbA<sub>1c</sub> a las 52 semanas, aunque el porcentaje de pérdidas por falta de eficacia es considerable. Una de las situaciones en las que no pueden usarse sulfonilureas, son los casos de insuficiencia renal severa, sin embargo, en estos casos, no existe experiencia para recomendar sitagliptina.

Las guías sobre DM2 recomiendan la combinación metformina + glitazona como alternativa a metformina + sulfonilurea cuando ésta no se tolera o está contraindicada<sup>16,17</sup>. Un estudio que comparó metformina + sitagliptina frente a metformina + rosiglitazona<sup>11</sup> no encontró diferencias significativas en la disminución de los niveles de HbA<sub>1c</sub> entre los dos tratamientos. Hasta ahora se consideraba a las glitazonas como fármacos de tercera línea en el tratamiento de la DM2, pero los últimos datos de seguridad hacen necesario revisar su lugar en la terapéutica. Respecto al papel de sitagliptina en terapia triple, el único estudio en el que se compara sitagliptina + glibenclamide + metformina frente a glibenclamide + metformina, obtuvo una reducción frente a placebo de -0,89% en HbA<sub>1c</sub><sup>13</sup>.

La sitagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso. Aunque no existe un perfil específico de efectos adversos relacionado con la sitagliptina, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4 (especialmente en el sistema inmunitario), por lo que es necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad, especialmente a largo plazo.

Ningún ensayo ha sido lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica en diabetes. Es necesario conocer el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y en último término sobre la mortalidad, para poder situar este fármaco dentro del arsenal terapéutico.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE SITAGLIPTINA en:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)