

## SAXAGLIPTINA

**García Marco D, Fernández-Shaw Toda C. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo. Martínez Camacho M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle de Toledo.**

Saxagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que ha demostrado eficacia relevante en el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con una sulfonilurea, con metformina o con un tiazolidindiona. Actualmente no existe evidencia de que Saxagliptina presente un avance significativo frente a otros inhibidores de la DPP-4 comercializados, en términos de eficacia, seguridad o coste.

### INDICACIONES

Saxagliptina (SXG) está indicado en pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico<sup>1</sup>:

- En combinación con metformina (METF), cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado;
- En combinación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina;
- En combinación con tiazolidindiona, en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona

### POSOLÓGIA

La dosis recomendada de SXG es de 5 mg vía oral, una vez al día como tratamiento adicional en combinación con metformina, una tiazolidindiona o una sulfonilurea<sup>1,2,3</sup>, con o sin alimentos a cualquier hora del día. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, ni con insuficiencia hepática leve o moderada.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

SXG<sup>1,3</sup> es un potente inhibidor de DPP-4 cuyo efecto se mantiene durante un período de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP-4 provoca un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentan las concentraciones de insulina y de péptido C.

SXG se absorbe rápidamente alcanzando la C<sub>máx</sub> a las 2h. El metabolismo está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5. Se elimina tanto por vía renal como hepática.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de SXG en combinación con metformina, sulfonilureas o glitazonas ha sido evaluada en cinco estudios aleatorizados, controlados doble ciego, realizados con un total de 3.000 pacientes con DM2 y niveles de HbA1c entre 7% y 12%. Aunque se trata de una medida indirecta, la variable y objetivo principal de los estudios fue la reducción de la HbA1c a las 24 semanas. Cabe destacar que la eficacia sólo ha sido evaluada en términos de variables intermedias, pero no como resultados en salud.

#### - SXG añadida al tratamiento con metformina

Se realizó un ensayo en pacientes que ya tenían metformina con un inadecuado control (HbA1c 7-10%) añadiendo SXG o placebo, de 24 semanas de duración. SXG (n=186) mejoró

significativamente la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP) en comparación con placebo (n=175). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y GPA después del tratamiento con SXG 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la semana 102. El cambio de la HbA1c con 5 mg de SXG más metformina (n=31), en comparación con placebo más metformina (n=15), fue de -0,8% en la semana 102<sup>4</sup>.

#### - SXG en combinación con metformina como tratamiento inicial.

Se llevó a cabo un ensayo de 24 semanas en pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente y con un control glucémico insatisfactorio (HbA1c 8-12%). El tratamiento inicial en combinación de SXG 5 mg más metformina (n=306), proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con SXG (n=317) o metformina (n=313) solas. Se observaron reducciones en la HbA1c desde los valores iniciales hasta la semana 24 en todos los subgrupos evaluados, observándose mayores reducciones en pacientes con un valor inicial de HbA1c  $\geq 10\%$ , incluso hasta la semana 76<sup>5</sup>.

#### - SXG añadida a metformina en comparación con glipizida añadida a metformina

También se ejecutó un ensayo de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de SXG 5 mg en combinación con metformina (428 pacientes), frente a sulfonilurea (GPZ 5 mg) en combinación con metformina (430 pacientes) en 858 pacientes con control glucémico insatisfactorio (HbA1c de 6,5%-10%) con metformina sola. La dosis media de metformina fue de 1.900 mg. Después de 52 semanas, los grupos de SXG y glipizida presentaron reducciones medias similares en la HbA1c, si bien 1 de cada 43 (NNH) abandonará el estudio por falta de eficacia en la GPA en el grupo de SXG. Los pacientes tratados con SXG registraron una reducción significativa del peso corporal (-1,1 frente a +1,1 kg) y menor hipoglucemias<sup>6</sup>.

#### - Saxagliptina añadida al tratamiento con tiazolidindiona

Se llevó a cabo un ensayo controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de SXG, en combinación con una tiazolidindiona: pioglitazona o rosiglitazona, en pacientes con un control glucémico insuficiente (HbA1c 7-10,5%) con la tiazolidindiona sola. SXG (n=186) proporcionó una mejora significativa de la HbA1c, la GPA y la PPG en comparación con placebo (n=184). Dichas mejoras se mantuvieron hasta la semana 76<sup>7</sup>.

#### - Comparación con otro inhibidor de la DPP-4

Se ha realizado un ensayo clínico de no inferioridad, randomizado comparativo frente a sitagliptina, ambos en combinación con metformina. Fue un estudio en 801 pacientes, doble ciego en pacientes diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina. Los pacientes partían de una HbA1c entre 6,5-10%, y con dosis estables de metformina entre 1.500-3.000 mg/día. Se comparó 5 mg de SXG frente a 100 mg de sitagliptina durante

18 semanas. La disminución de la HbA1c de SXG fue de 0,52% y con sitagliptina de 0,62%. Es decir, sitagliptina fue 0,09% superior a SXG, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (IC: -0,01 a 0,20%). Los efectos adversos fueron similares entre ambos, y se observó una reducción del peso de 0,4 Kg<sup>8</sup>. Es decir, no es superior a sitagliptina que tiene una mayor experiencia clínica, y además aunque no sea significativo y, por tanto, no tenga rigor científico, el intervalo de confianza se desplaza a favor de sitagliptina.

Referencia	N	TRAT	SEM	Dif HbA1c % (IC)
DeFrOnzo 2009 <sup>4</sup>	186 175	SXG PCBO	24	-0,83 (-1,02 a -0,63)
Jadzinsky 2009 <sup>5</sup>	306 313	MET + SXG MET	24	-0,54 (-0,73 a -0,35)
Goke 2010 <sup>6</sup>	428 430	SXG GLPZ	52	0,06% (-0,05 a 0,16)
Hollander 2009 <sup>7</sup>	186 184	SXG PCBO	24	-0,63 (-0,84 a -0,42)
Scheen 2010 <sup>8</sup>	334 343	SXG STG	18	0,09 (-0,01 a 0,20%)

### SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes (>1/100) son vómitos, gastroenteritis, cefaleas, sinusitis, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto urinario. SXG con metformina produce dispepsia, gastritis, mialgia y nasofaringitis, y, en combinación con tiazolidindiones, edema periférico. El riesgo de hipoglucemia al asociarla a sulfonilureas puede verse aumentado, por lo que podría ser necesario reajustar la dosis de la sulfonilurea.

El riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de manera concomitante es bajo. El uso de inductores del CYP3A4 tales como carbamacepina, dexametasona, fenobarbital, fenitofina y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de SXG.<sup>1,3</sup>

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

Saxagliptina pertenece al grupo de los inhibidores de la DPP-4, fármacos que actualmente se recomiendan en tercera línea de tratamiento de la DM2. Presenta la ventaja frente a sulfonilureas de no producir ganancia de peso<sup>9,10</sup>, si bien dentro de su grupo es preferible sitagliptina o vildagliptina por su mayor experiencia clínica. La disminución de la HbA1c en pacientes entre 7,4 y 8,5 fue de 0,6 en la mayoría de ensayos<sup>10</sup>. Resaltar en este apartado que la eficacia sólo ha sido evaluada en términos de variables intermedias, pero no como resultados en salud. El coste de las gliptinas es muy superior a metformina o sulfonilureas.

### CONCLUSIONES

- SXG ha mostrado un efecto clínicamente relevante en el control de la glucemia en pacientes con DM2 cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea, con metformina o con una tiazolidindiona.
- SXG no es superior a sitagliptina o vildagliptina, que cuenta con mayor experiencia clínica.
- SXG no presenta ventajas frente al resto y supone un coste 10 veces superior a los de primera elección (metformina y sulfonilureas).
- SXG presenta la ventaja frente a las sulfonilureas de no modificar el peso de los pacientes.

**Presentaciones:** Onglyza® 5mg 28 comprimidos recubiertos (55,95 €)  
**Grupo terapéutico:** A10BH: Hipoglucemiantes: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (DPP-4)  
**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación reducida

### COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

SAXAGLIPTINA DDD 5 MG	2,00 €
GLIBENCLAMIDA DDD 10 MG	0,05 €
METFORMINA DDD 2000 MG	0,11 €
VILDAGLIPTINA DDD 100 MG	2,00 €
SITAGLIPTINA DDD 100 MG	2,00 €
PIOGLITAZONA DDD 30 MG	2,18 €

FUENTE: Digitalis marzo 2011

### BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica del medicamento. Onglyza. EMEA Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/> [consultado 15 Febrero 2011].
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Scientific discussion EMEA. Onglyza®. EMEA/538345/2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/> [consultado 4 noviembre 2010]
- Drugdex Drug Evaluationns: Saxagliptin. Micromedex® 1.0 Healthcare Series. <http://www.sefh.es> 2011
- Defreono RA, Hissa MN, Garber AJ et al. 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; 32(9): 1649-1655.
- Jadzinsky M, Pflützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. 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 Jun;11(6):611-22.
- Goke B, Gallwitz B, Eriksson J et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomized controlled trial. Int J Clin Pract 2010; 64(12): 1619-1631.
- Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. 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 Dec;94(12):4810-9.
- Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. 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 Oct;26(7):540-9.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4-inhibitors in treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diab Obes Metab 2011; 13(1): 7-18.
- Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2011. "Accepted Article"; doi: 10.1111/j.1600-0854.2011.01380.x

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

**Dirección de correo:** Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000