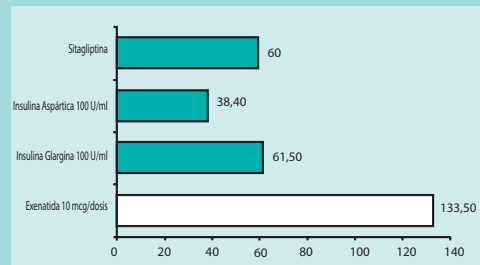


EXENATIDA

- ✓ Exenatida es un nuevo antidiabético de administración subcutánea dos veces al día, que pertenece a un nuevo grupo de fármacos conocidos como incretín miméticos.
- ✓ Ha mostrado una eficacia no inferior a la observada con insulina glargina e insulina aspártica bifásica en cuanto a la reducción en HbA1c y sin producir aumento de peso.
- ✓ No se han realizado estudios que valoren el efecto de exenatida sobre la mortalidad y las complicaciones asociadas a la diabetes.
- ✓ La incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue mayor con exenatida (8%) que con insulina (1%). El efecto adverso más comunicado han sido las náuseas (45-51%). La incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con insulina, siendo mayor en los pacientes tratados con sulfonilurea.
- ✓ Se ha asociado el uso de exenatida con casos de pancreatitis aguda y de fallo renal. Su experiencia de uso es limitada, siendo necesarios datos de seguridad a largo plazo.

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

- ▲ **Byetta®** (Eli Lilly Nederland B.V.)
- 5 mcg/dosis 1 pluma prec. 60 dosis (112,40 €)
- 10 mcg/dosis 1 pluma prec. 60 dosis (133,47€)

Dispensación con receta médica y visado de inspección

Comercializado en noviembre 2008

Evaluado en marzo 2009

| [-] | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | [+] |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----|
| | NO VALORABLE INFORMACIÓN INSUFICIENTE | NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO | APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS | MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA | IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA | |

Continuar utilizando insulina en pacientes no controlados adecuadamente con antidiabéticos orales, hasta que no se aclaren los problemas de seguridad así como el impacto de exenatida en la morbilidad de la enfermedad.

INDICACIONES¹

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con metformina (MF) y/o sulfonilureas (SU) en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales.

MECANISMO DE ACCIÓN¹⁻³

EX es el primer agente de un nuevo grupo de medicamentos conocidos como incretín miméticos. Actúa como agonista de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), hormona incretina de origen intestinal secretada en respuesta a la ingesta y dependiendo de la glucemia.

Produce un incremento en la secreción de insulina de las células β - pancreáticas y disminuye la secreción de glucosa

de forma glucosa dependiente. También retrasa el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos; y además podría promover la proliferación de célula beta del páncreas, aumentar la sensibilidad a la insulina y la reducción de los depósitos grasos.

POSOLOGÍA¹

Se administra por vía subcutánea, debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 5 μ g dos veces al día durante un mes, administradas en cualquier momento dentro de un periodo de 60 minutos antes del desayuno y cena o de las dos comidas principales (separadas aproximadamente 6 horas o más); pudiendo luego aumentarse a una dosis fija de 10 μ g dos veces al día. No debe administrarse después de las comidas. La dosis no necesita ajustarse diariamente en base a la glucemia.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado tres ensayos clínicos aleatorios abiertos, dos de ellos son estudios comparativos de la eficacia de EX frente al tratamiento con **insulina glargina (IG)**^{11,12}, y uno frente a **insulina aspártica bifásica (IA)**¹³. Son estudios de **no inferioridad**, que se realizaron en pacientes que no alcanzaban un control glucémico adecuado con MF o SU en monoterapia¹² o con la combinación de ambos^{11,13}. La reducción en HbA1c respecto al valor basal fue la variable principal, para la que se estableció como margen de no inferioridad una diferencia entre los tratamientos de 0.4%¹¹⁻¹³. En los tres estudios EX mostró una **eficacia no inferior**.

El primer estudio frente a IG fue de 26 semanas de duración e incluyó 551 pacientes que recibieron 10 μ g de EX dos veces al día o IG una vez al día¹¹. Y en el segundo, de 32 semanas de duración,

138 pacientes se asignaron a dos secuencias de tratamiento: 16 semanas con EX seguidas de 16 semanas con IG o viceversa¹². En los dos estudios frente a IG se observó similar reducción de HbA1c en ambos grupos de tratamiento, siendo del 1.11% en el estudio más numeroso¹¹, y del 1.36% en el estudio más pequeño¹². El porcentaje de abandonos con EX fue respectivamente del 19.4% y 14.5% frente al 9.7% y 1.4% con IG respectivamente^{11,12}.

En el estudio frente a IA, de 12 semanas de duración, 505 pacientes recibieron 10 µg de EX dos veces al día o IA dos veces al día. La reducción de HbA1c fue 1.04% en los pacientes tratados con EX frente al 0.89% en el grupo tratado con IA¹³. El porcentaje de abandonos con EX fue del 21.3% vs 10.1% con IA¹³.

En los pacientes tratados con EX se observó una disminución media del peso de 2.2 kg¹², 2.3 kg¹¹ y 2.5 kg¹³, mientras que los tratados con insulina incrementaron su peso 2-3 kg aproximadamente. Estos datos deben analizarse con cautela debido a la elevada tasa de abandonos.

Se dispone de un estudio en fase IV, aleatorizado, doble ciego, con diseño de grupos cruzados, frente a **sitagliptina**, de tan solo dos semanas de duración y con 80 pacientes. La variable principal de eficacia fue la reducción de la glucemia posprandial (primeras 2 horas tras la comida), resultando EX significativamente más eficaz que sitagliptina.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia en los EC ($\geq 1/10$) fueron: náuseas (45-51%), vómitos (12-14%), diarrea (9-17%) e hipoglucemia. Con menor frecuencia ($\geq 1/100, < 1/10$): disminución del apetito, dispepsia, distensión y dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, nerviosismo, hiperhidrosis, dolor de cabeza y astenia, estos tres últimos con una incidencia similar a la observada con insulina⁴⁻⁶.

Las náuseas han afectado hasta al 50% de los pacientes tratados con EX, si bien la frecuencia y gravedad disminuyó con la continuación del tratamiento^{1,3}. No obstante, la incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue del 8% en los pacientes tratados con EX, frente al 3% en el grupo placebo y del 1% en pacientes tratados con insulina; siendo náuseas y vómitos los efectos adversos que más

abandonos ocasionaron, 4% y 1% respectivamente¹.

La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada, y se presentaron fundamentalmente en los pacientes tratados con EX junto a SU, por lo que se recomienda reducir la dosis de SU, cuando al tratamiento se añada EX¹.

Desde su comercialización se han notificado 396 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con EX en todo el mundo, dos de ellos con desenlace mortal. También se ha comunicado un caso de pancreatitis aguda con evolución a crónica en una mujer tratada con 5 µg de EX. Los pacientes que inician tratamiento con EX deben ser informados de los síntomas de pancreatitis: dolor abdominal grave y persistente, y se deberá suspender el tratamiento ante cualquier sospecha clínica¹⁵.

Se han notificado también casos de fallo renal asociados a EX¹⁵.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones especiales de empleo¹

No hay experiencia de su utilización en menores de 18 años.

Debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 70 años, y en aquellos con insuficiencia renal moderada.

No se recomienda su utilización en DM1, ni en DM2 que requiera tratamiento con insulina debido a un fallo de las células β -pancreáticas; tampoco se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad gastrointestinal graves.

No debe utilizarse durante el embarazo y lactancia.

Interacciones¹

EX produce un enlentecimiento del vaciado gástrico que puede reducir el grado y velocidad de absorción de los medicamentos. Deber utilizarse con precaución en los pacientes que tomen medicamentos de estrecho margen terapéutico o que requieran una cuidadosa monitorización clínica. Si dichos medicamentos son administrados, si es posible, tomarlos con una comida en la que no se administre EX.

Los medicamentos cuya eficacia es particularmente dependiente de su concentración, como antibióticos o anticonceptivos, se deben tomar al menos una hora antes de la EX.

Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la DM2; no obstante, y dado que un amplio porcentaje de pacientes no consigue controlar adecuadamente la glucemia con estas medidas, actualmente se viene considerando la conveniencia de iniciar el tratamiento con metformina simultáneamente a la intervención sobre el estilo de vida^{16,17}. En aquellos pacientes en que la monoterapia resulta insuficiente, se considera la adición de insulina, sulfonilurea o glitazona¹⁶. Si la terapia combinada con dos antidiabéticos no es eficaz, se considera de elección el inicio o la intensificación de la terapia con insulina, por su efectividad y coste; como alternativa a la insulina puede considerarse la adición de un tercer antidiabético oral^{16,18}.

Los ensayos clínicos comparativos muestran con exenatida una eficacia no inferior a la de insulina glargina e insulina aspártica bifásica en cuanto a control glucémico y sin producir aumento de peso. Sin embargo, el mayor número de abandonos por efectos adversos, especialmente por náuseas (hasta en un 50% de los pacientes tratados con exenatida), así como la notificación de diversos casos de pancreatitis, suponen un perfil de seguridad desfavorable para exenatida. Además no se conocen los efectos de exenatida a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2 y la mortalidad; y tampoco se dispone de estudios comparativos de exenatida frente a antidiabéticos orales como las glitazonas.

A la vista de lo anterior y hasta que no se disponga de información que aclare las cuestiones pendientes, no parece que exenatida presente ventajas en la terapéutica de la DM2 con respecto a las alternativas disponibles con anterioridad.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el **Informe de Evaluación de Exenatida**: <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SAS/PROFESIONAL/PUBLICACIONES/Informacion%20Medicamento/PHARMAKON>

Comité de Redacción: Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.^ª José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M.^ª Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, Daniel Escrbano, María Elfaú, Begoña de Escalante, Miren Arantazu García, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.^ª Jesús Lallana, M.^ª Belén Pina, M.^ª Ángeles Roca, Javier Valdepérez.



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, 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.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.