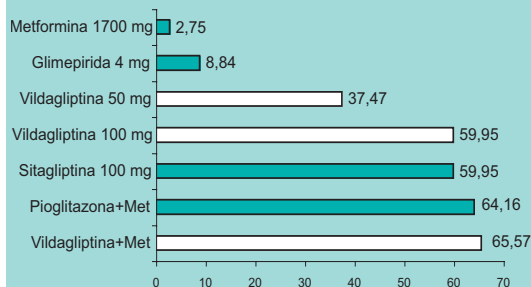


VILDAGLIPTINA

- ✓ **Vildagliptina es el segundo inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) disponible en el mercado, tras sitagliptina. Ha sido autorizado para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o glitazonas cuando la monoterapia con estos fármacos resulte insuficiente.**
- ✓ **La combinación de vildagliptina + metformina no se ha comparado con la combinación sulfonilurea + metformina, que es la considerada de elección por su eficacia y seguridad. El tratamiento combinado con vildagliptina + metformina demostró ser no inferior a la combinación de pioglitazona + metformina en la reducción del nivel de HbA_{1c}.**
- ✓ **El perfil de seguridad de vildagliptina no está suficientemente establecido, principalmente en relación con sus efectos a nivel hepático, cardiovascular y otros derivados de la inhibición de la enzima DPP-4, algunos relacionados con el sistema inmunitario**

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▲ Galvus®

50 mg 28 comprimidos (34,97 €)

50 mg 56 comprimidos (55,95 €)

▲ Eucreas®

50/850 mg 60 comp. recubiertos (65,57 €)

50/1000 mg 60 comp. recubiertos (65,57 €)

Dispensación con receta médica
Comercializado en septiembre 2008
Evaluado en abril 2008

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

Quando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2, continuar utilizando la asociación considerada de elección, metformina + sulfonilurea

INDICACIONES¹

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como doble terapia por vía oral en combinación con metformina, sulfonilurea o glitazona, para mejorar el control glucémico.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), enzima que inactiva las hormonas incretinas (GLP1 y GIP). La inhibición de esta enzima aumenta los niveles de hormonas incretinas, que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón.

POSOLOGÍA¹

Quando se utiliza en combinación con metformina o una glitazona, la dosis

diaria recomendada de vildagliptina es de 100 mg, dividida en 50 mg por la mañana y 50 mg por la noche.

Quando se utiliza en combinación con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día administrada por la mañana.

EFICACIA CLÍNICA

En España no tiene autorizado su uso en monoterapia. Se han realizado 3 estudios en combinación con metformina⁹, pioglitazona¹⁰ y glimepirida¹¹ frente a placebo y solo uno con comparador activo de metformina + vildagliptina frente a metformina + pioglitazona¹².

En combinación con metformina.

En un estudio⁹ (n=544, 24 semanas)

se comparó vildagliptina 50 mg + metformina y vildagliptina 100 mg + metformina frente a placebo + metformina. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la HbA_{1c} respecto a placebo de -0,7% con 50 mg y de -1,1% con 100 mg.

Un estudio de no-inferioridad¹² (n=576, 24 semanas) comparó vildagliptina + metformina frente a pioglitazona + metformina, observándose una diferencia en el cambio de HbA_{1c} entre los grupos de 0,1% (IC95% -0,05 a 0,26%) y demostrando la no inferioridad.

En combinación con pioglitazona.

En un estudio¹⁰ (n=463, 24 semanas) se comparó vildagliptina 50 mg + pio-

glitazona y vildagliptina 100 mg + pioglitazona frente a placebo + pioglitazona. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de HbA_{1c} respecto a placebo de -0,5% con 50 mg y -0,7% con 100 mg.

En combinación con sulfonilurea. En un estudio¹¹ (n=515, 24 semanas) se comparó vildagliptina 50 mg + glimepirida y vildagliptina 100 mg + glimepirida frente a placebo + glimepirida. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de HbA_{1c} respecto a placebo de -0,64% con 50 mg y -0,7% con 100 mg.

SEGURIDAD

Las **reacciones adversas** más frecuentes (entre 1% y 10%) en terapia combinada con vildagliptina fueron: temblor, cefalea, mareos. Además, cuando se combinó con metformina aparecieron náuseas, con sulfonilureas se declaró la aparición de estreñimiento, y en la combinación con pioglitazona se notificó como frecuente el aumento de peso, así como la aparición de edema periférico³.

La incidencia de hipoglucemia cuando se usa vildagliptina en doble terapia con metformina frente a placebo fue de 0,55% vs 0,54%⁹ y con pioglitazona frente a placebo fue 0,3% vs 1,9%¹⁰. En terapia combinada con glimepirida¹¹ la incidencia de hipoglucemia fue 1,2% con 50 mg y 3,6% con 100 mg. Por ello, la dosis de vildagliptina en asociación con sulfonilureas está limitada a 50 mg/día.

El perfil de seguridad cardiovascular de vildagliptina en pacientes con insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis), que obligan a la monitorización de enzimas hepáticas.

La seguridad a largo plazo de la vildagliptina es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas son sustratos de la DPP-4. Esta enzima tiene un papel importante en el

sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener efectos adversos a largo plazo².

Precauciones especiales de empleo¹

Monitorización de enzimas hepáticas: Deben realizarse controles de función hepática antes y durante el tratamiento a intervalos de tres meses el primer año y después de forma periódica. En caso de que persistan aumentos ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad de AST o ALT, se recomienda interrumpir el tratamiento con vildagliptina. También debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran disfunción hepática.

Insuficiencia renal: si es leve no se requiere ajuste de dosis; en moderada o grave o en pacientes sometidos a diálisis, la experiencia es limitada por lo que no se recomienda su uso.

Ancianos: Precaución en mayores de 75 años al disponer de menos datos.

No debe utilizarse en **embarazo y lactancia**, ni en niños o adolescentes.

Interacciones¹

Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos. Como ocurre con otros anti-diabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, fármacos que actúan sobre la glándula tiroidea y simpaticomiméticos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las últimas recomendaciones del tratamiento de la DM2¹⁶⁻¹⁹ indican que en caso de fallo de las medidas no farmacológicas y cuando la monoterapia sea insuficiente, sería de elección la doble terapia con metformina + sulfonilureas, reservando la combinación de metformina + glitazonas para cuando las sulfonilureas están contraindicadas o no se toleran. Estas recomendaciones no incluyen todavía el papel de los inhibidores de la DPP-4 (grupo al que pertenece vildagliptina) en el tratamiento de la diabetes.

No hay estudios comparativos de metformina + vildagliptina frente a

metformina+sulfonilurea. No obstante, la terapia combinada vildagliptina + metformina ha demostrado ser no inferior a pioglitazona + metformina en la reducción del nivel de HbA_{1c}.

El tratamiento con vildagliptina requiere monitorización periódica de enzimas hepáticas por sus posibles efectos hepatotóxicos. La seguridad cardiovascular plantea dudas por su posible efecto sobre la conducción cardiaca y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca III/IV. La incidencia de edema periférico fue superior con la combinación vildagliptina + pioglitazona respecto a pioglitazona en monoterapia. Estos datos, junto con la información de seguridad cardiovascular disponible para rosiglitazona²², deberían llevar a extremar la precaución de su uso combinado con glitazonas.

Por otro lado, la vildagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso cuando se asocia a sulfonilureas o metformina, pero lo aumenta de forma dosis dependiente en combinación con pioglitazona. En cuanto a la incidencia de hipoglucemia, en los ensayos clínicos aumenta únicamente en combinación con sulfonilureas.

Existe un número importante de susstratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, que hacen necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad a largo plazo, especialmente en cuanto a sus posibles efectos adversos en el sistema inmunitario.

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 macro-vasculares asociadas a la diabetes y, en último término, sobre la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el **Informe de Evaluación de Vildagliptina**: www.aragon.es (Departamento/Dpto. Salud y Consumo/Servicio Aragonés de Salud/ Información al profesional/ Publicaciones/Información medicamentos).

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 Escribano, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantzazu 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.