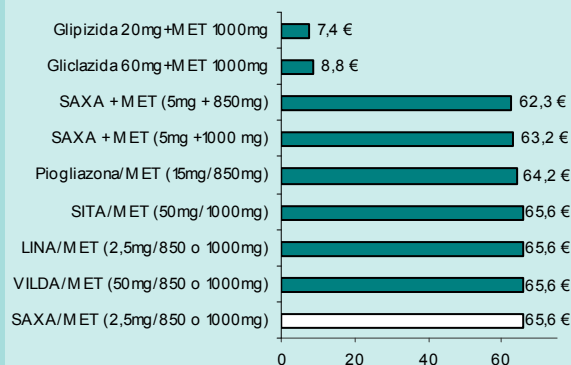


# SAXAGLIPTINA/METFORMINA

- **Saxagliptina/metformina está autorizada en pacientes con diabetes mellitus no controlados con metformina a dosis máxima, o ya tratados con ambos fármacos por separado, y en terapia triple con insulina.**
- **Ha mostrado una reducción de HbA1c modestamente superior a placebo+metformina, y no inferior a sitagliptina+metformina y glipizida+metformina. Asociada a insulina ha mostrado reducción modesta de HbA1c, similar a saxagliptina asociada a insulina.**
- **Su perfil de seguridad no está suficientemente establecido. Su uso se ha asociado con riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad y de pancreatitis.**
- **La asociación a dosis fijas saxagliptina/metformina presenta como ventaja potencial la comodidad en la posología, pero con un coste superior a otras alternativas de primera elección.**

Coste mensual del tratamiento (€)



## Presentación

▲ **Komboglyze®** (Bristol Myers Squibb/Astrazeneca EEIG)

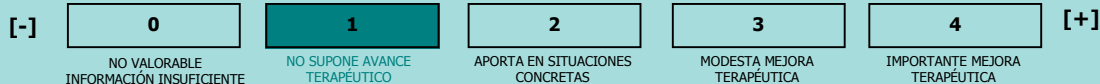
2,5 mg/1000 mg comp. recubiertos (61,19 €)

2,5 mg/850 mg comp. recubiertos (61,19 €)

Condiciones de Dispensación: Receta médica.

Comercializado: Junio 2012

Evaluated: Marzo 2013



**Otra opción más para la individualización del tratamiento antidiabético, pero no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.**

## INDICACIONES<sup>1</sup>

Indicado junto con dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos  $\geq 18$  años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

- En pacientes no controlados con la dosis máxima tolerada de metformina sola o que estén ya en tratamiento con saxagliptina y metformina.

- En combinación con insulina (como terapia triple) cuando insulina y metformina solas no proporcionan un control glucémico adecuado.

Existe un dictamen positivo para una nueva indicación, todavía no incluida en ficha técnica, en combinación con sulfonilurea (como terapia triple) en pacientes no controlados con la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea<sup>2</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios. Saxagliptina actúa como inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) provocando un aumento de los niveles de hormonas incretinas (péptido similar al glucagón (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)), lo cual estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente. Metformina es una biguanida, que disminuye la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos.

## POSOLOGÍA<sup>1</sup>

La dosis es de 1 comprimido dos veces al día con las comidas.

## EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fijas de saxagliptina/metformina (SAXA/MET). El informe de autorización<sup>3</sup> presenta los resultados de seis ensayos clínicos en los que se administraron saxagliptina y metformina por separado (SAXA+MET), aunque las dosis administradas en cinco de ellos (2,5, 5 o 10 mg de SAXA una vez al día) no se corresponden con la posología de la asociación SAXA/MET (2,5 mg de SAXA dos veces al día).

Se ha demostrado la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado (estudio CV181121)<sup>3</sup>, y la de administración diaria de dos dosis de SAXA 2,5 mg y la administración única diaria de 5 mg

(estudio CV181152)<sup>3</sup>.

El estudio pivotal (estudio CV181080, no publicado) incluye 160 pacientes con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 7%-10%) con metformina sola ( $\geq 1.500$  mg/día). A las 12 semanas, con SAXA+MET se observó una reducción significativa de HbA1c de 7,92% a 7,36% (diferencia -0,56%; IC95%: -0,74% a -0,38%), y con placebo+MET de 7,97% a 7,75% (diferencia -0,22%; IC95%: -0,39% a -0,06%). La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa (-0,34%; IC95%: -0,58% a -0,10%;  $p=0,0063$ ), aunque pequeña y sin alcanzar el valor delta de 0,6% predefinido<sup>3</sup>.

Hay dos estudios comparativos de SAXA+MET frente a otros antidiabéticos.

La asociación SAXA+MET resultó no inferior a sitagliptina+metformina (SITA+MET) en la reducción de HbA1c a partir del valor basal (-0,52% con SAXA+MET, y -0,62% con SITA+MET). La diferencia entre grupos fue 0,09% (IC95%: -0,01% a 0,20%), cumpliéndose el criterio de no inferioridad ( $<0,3\%$ )<sup>7</sup>.

En otro estudio se demostró la no inferioridad de SAXA+MET frente a glipizida+metformina (GLI+MET) con una disminución a partir del valor basal de HbA1c de -0,74% y -0,90% respectivamente. La diferencia entre grupos fue de 0,06% (IC95%: -0,05% a 0,16%), alcanzándose el criterio de no inferioridad preestablecido ( $\leq 0,35\%$ ) medido mediante análisis por protocolo<sup>8</sup>.

Se ha publicado un ensayo<sup>9</sup>, analizado en un informe adicional de la EMA<sup>10</sup>, pivotal para la autorización de la indicación de la asociación de SAXA/MET con insulina que evalúa la eficacia y seguridad de SAXA en combinación con insulina sola o con insulina más metformina frente a placebo en 455 pacientes con control glucémico inadecuado (HbA1c  $\geq 7,5\%$  y  $\leq 11\%$ ) estratificados según el uso de metformina<sup>9</sup>. De forma global, SAXA 5 mg/día añadida a insulina (con o sin metformina) redujo significativamente la HbA1c respecto al basal (-0,73% y -0,32% con placebo; diferencia entre grupos -0,41% (IC95%: -0,59% a -0,24%). Analizando esta diferencia entre grupos en el cambio de HbA1c respecto al basal, según el uso o no de metformina, se observó una reducción similar en ambos subgrupos (-0,41%, IC95%: -0,62% a -0,20% con metformina; y -0,41%, IC95%: -0,72% a -0,10% sin metformina)<sup>9</sup>, modesta pero estadísticamente significativa.

Los pacientes ancianos y con comorbilidades fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que no se pueden extraer con-

clusiones de la eficacia y seguridad del uso de SAXA/MET en estos pacientes<sup>3</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con saxagliptina son infecciones respiratorias, urinarias, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, cefalea, náuseas, vómitos y erupción cutánea. Con metformina los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito), y el sabor metálico son reacciones adversas muy frecuentes. La acidosis láctica, aunque muy rara ( $<0,01\%$ ), es una reacción grave asociada a metformina. SAXA+MET ha mostrado un perfil de seguridad similar a SITA+MET<sup>7</sup>; y una menor incidencia de hipoglucemias y menor ganancia de peso que GLI+MET<sup>8</sup>.

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a SAXA o metformina. Cetoacidosis diabética, precoma diabético. Insuficiencia hepática. Intoxicación etílica aguda, alcoholismo. Insuficiencia renal moderada y grave (Cl creat  $<60$  ml/min). Deshidratación, infección grave y shock. Enfermedad que cause hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio, shock). Lactancia.

### Precauciones de uso

Monitorizar la aparición de pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad o alteraciones cutáneas, que se han notificado en la experiencia postcomercialización.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>14,15</sup> consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. En terapia doble<sup>14-16</sup> las gliptinas serían una de las alternativas a las sulfonilureas cuando éstas están contraindicadas o no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante, y en terapia triple en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea si la ganancia de peso es relevante<sup>15</sup>. Además la guía NICE<sup>14</sup> incluye la alternativa de asociación de las gliptinas con indicación autorizada con sulfonilurea cuando la metformina está contraindicada, así como la adición a la combinación metformina más sulfonilurea cuando la insulina no es aceptada o apropiada. A los seis meses de tratamiento valorar la continuidad, y si la reducción de

la HbA1c es  $<0,5\%$  suspender la gliptina<sup>15</sup>. La eficacia y seguridad de la administración a dosis fijas SAXA/MET se extrapola de estudios realizados con ambos componentes por separado, habiéndose demostrado mediante estudios farmacocinéticos la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado, y la bioequivalencia de la administración diaria de dos dosis de saxagliptina de 2,5 mg y la administración de 5 mg en dosis única<sup>3</sup>.

Comparada frente a otra asociación de gliptina con metformina, SAXA+MET ha mostrado una eficacia no inferior y un perfil de seguridad similar a SITA+MET<sup>7</sup>. Comparada frente a la asociación sulfonilurea+MET, SAXA+MET logró una eficacia no inferior y una menor incidencia de hipoglucemias, así como menor ganancia de peso frente a glipizida+metformina<sup>8</sup>. En terapia triple, SAXA+MET asociada a insulina ha mostrado una reducción modesta de la HbA1c (-0,41%), similar a la observada con SAXA asociada a insulina<sup>9</sup>.

No se conocen los efectos de SAXA sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular; en todos los ensayos la variable principal de eficacia es la variación de la HbA1c.

Recientemente se han dado a conocer nuevos datos de seguridad relacionados con el uso de saxagliptina y el riesgo asociado de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilácticas, y de pancreatitis aguda<sup>11-13</sup>. Además, es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.).

La asociación SAXA/MET presenta la ventaja potencial de administrar menos comprimidos en cada toma. Sin embargo, su coste es muy superior al de la combinación más recomendada como terapia doble, sulfonilurea más metformina.

Por todo ello, al plantear el uso de la asociación a dosis fijas SAXA/MET, teniendo en cuenta que no ha demostrado una superioridad de eficacia clínica, se debe valorar como posibles ventajas la comodidad en la posología, su menor riesgo de hipoglucemia y efecto neutro en el peso, frente a las incertidumbres sobre su seguridad, tanto a corto como a largo plazo, y su coste 8 veces superior a otras alternativas.

**BIBLIOGRAFÍA** Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

**Comité de Redacción:** Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M<sup>a</sup> José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza-zu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M<sup>a</sup> Jesús Lallana, M<sup>a</sup> Belén Pina, Nadeia Sainz, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.  
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [pharmakon@salud.aragon.es](mailto:pharmakon@salud.aragon.es).

- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT 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.

- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales