



# HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS



Vol. 2, Nº 1/2009  
ISSN 1887-228X

## EXENATIDA

M. Ángeles Ariza Copado. Juan Carlos Ruiz Ramírez. . Belén Aguilera Musso  
Unidad de Farmacia. Gerencia A.P. Murcia

### NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACIONES

**BYETTA (10 MCG/DOSIS 1 PLUMA PRECARGADA 60 DOSIS ) PVP : 133,47 €**  
**BYETTA (5 MCG/DOSIS 1 PLUMA PRECARGADA 60 DOSIS ) PVP : 112,4 €**

### CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y CONSERVACIÓN

Con receta medica.  
Visado de Inspección.  
Financiado por Sistema Nacional de Salud.  
Aportación reducida.  
Refrigeración 2-8° C/Proteger de la luz.

### DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

<b>INDICACIONES</b>	<b>Tratamiento de pacientes con diabetes mellitas tipo 2, en combinación con metformina y/ o sulfonilureas en pacientes que no hayan alcanzado control glucémico</b> adecuado con las dosis máximas de estos tratamientos orales. Las condiciones de visado limitan su indicación a diabéticos tipo 2, con sobrepeso e IMC >30 kg/m <sup>2</sup> . No autorizado para diabetes tipo I.
<b>MECANISMO DE ACCION</b>	Exenatida es un nuevo antidiabético que <b>actúa mimetizando el efecto del péptidos-1 similar al glucagón (GLP-1)</b> , produciendo un incremento de secreción de insulina de las células β-pancreáticas, y disminuyendo la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente.
<b>Ff;FARMACOCINETICA</b>	Se administra por <b>via subcutanea</b> . La <b>concentración máxima</b> se alcanza <b>2 horas después de su administración</b> . La <b>semivida es de 2,4 horas</b> y su excreción es por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (ClCr<30ml/min), se reduce el aclaramiento en un 84% con respecto a individuos con función renal normal. En pacientes con IR leve y moderada, se observa que el aclaramiento se reduce entre un 13 y un 36%,
<b>POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION</b>	<b>Dosis de inicio: 5 µg dos veces al día</b> , administrados por vía subcutanea dentro de un periodo de 60 minutos, separadas al menos por 6 horas (desayuno y cena) durante un mes, con el fin de mejorar su tolerabilidad. <b>Dosis máxima: 10µg dos veces al día</b> . <b>Si se añade a metformina</b> , continuar con la dosis que se administraba en ese momento. <b>Si se añade a sulfonilurea</b> , se debe considerar una reducción de dosis de esta, para reducir el riesgo de hipoglucemias. Realizar autocontrol de niveles de glucosa para el ajuste de dosis. <b>Situaciones especiales:</b> - <b>Ancianos:</b> en pacientes mayores de 70 años la modificación de dosis de 5 µg a 10 µg debe hacerse con precaución. - <b>IR:</b> en Insuficiencia Renal leve a moderada se recomienda proceder cuidadosamente durante el escalado de dosis
<b>INTERACCIONES</b>	<b>Anticoagulantes orales:</b> la administración conjunta puede dar lugar a un aumento de la acumulación orgánica de estos, con el consiguiente aumento del INR. La interacción ha sido descrita en la clínica para la warfarina, es de esperar los mismos efectos para el acenocumarol.

<b>SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS</b>	<p><b>-Niños:</b> se desaconseja su uso a menores de 18 años por falta de estudios.</p> <p><b>-Ancianos :</b> en pacientes mayores de 70 años su uso debe hacerse con precaución. la experiencia a en mayores de 75 años es limitada</p> <p><b>-Pacientes con IR:</b> No está recomendado su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave. En pacientes con Insuficiencia Renal leve a moderada, no esta contraindicado su uso.</p> <p><b>Los efectos adversos</b> más frecuentes fueron de tipo gastrontestinal. Las <b>nauseas</b> afectaron al 50% de los pacientes. La incidencia de hipoglucemias aumenta si se usa con una sulfonilurea. Se han notificado 396 casos de <b>pancreatitis</b>, dos de ellos con desenlace mortal. Se deberá suspender tratamiento ante la menor sospecha clínica.</p>
<b>ADVERTENCIAS Y RECOMENDACIONES</b>	<p><b>Exenatida</b> produce un <b>enlentecimiento del vaciado gástrico</b> que puede reducir el grado y la velocidad de absorción de los medicamentos administrados por vía oral, <b>debe utilizarse con precaución</b> en paciente en tratamiento con medicamentos por vía oral que requieran <b>absorción gastrointestinal rápida</b>, medicamentos de <b>estrecho margen terapeutico</b> o medicamentos que requiera <b>una estrecha monitorización</b> clínica. En caso de ser administrados estos fármacos, sería recomendable que no coincidan con la comida en la que se administró exenatida.</p> <p>Los <b>antibióticos</b> deben tomarse <b>al menos una hora antes</b> de la administración de exenatida, del mismo modo los <b>inhibidores de la bomba de protón</b> deben tomarse <b>una hora antes o 4 horas después</b> de la administración de exenatida.</p> <p>Debe <b>monitorizarse frecuentemente el INR en pacientes en tratamiento con Warfarina y Acenocumarol</b> al inicio y durante el escalado de dosis, ya que se produce un aumento de este, cuando se administran junto a exenatida</p>

### EFICACIA CLÍNICA COMPARATIVA

-Se ha evaluado la **eficacia de asociar exenatida (EXE) frente a placebo en 4 ensayos clínicos**, en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e IMC entre 27 y 45 kg/m<sup>2</sup>, que no alcanzaban control glucémico, pese a tratamiento con metformina (MET) y/o sulfonilurea (SU) (2,3,4), o tratamiento con glitazonas con o sin ME (5). La variable principal fue el cambio de valores de HbA1c desde los niveles basales al final del estudio, (16 o 30 semanas). Como variables secundarias se emplearon: la proporción de pacientes que alcanzaron valores de HbA1c ≤ 7, el cambio del valor de las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y el cambio de peso corporal. **Exenatida ha demostrado ser más eficaz que placebo para reducir la HbA1c (reducción media de 1%) y la glucemia en ayunas; y para elevar el porcentaje de sujetos que alcanza un valor HbA1c ≤ 7.**

-Tambien se ha evaluado la **eficacia de asociar (EXE) o insulina glargina (GLARG) o aspart (ASPART) en 3 ensayos clínicos**, en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e IMC entre 25 y 45 kg/m<sup>2</sup>, que no alcanzaban control glucémico, pese a tratamiento con MET y SU. Se demuestra la no inferioridad de EXE frente a GLARG y ASPART, con respecto al cambio de valor de HbA1c y de la proporción de pacientes que alcanzaron valores de ésta por debajo de 7, tras la semana 26 y 16 para GLARG (6,7) y tras la semana 52 para ASPART (8). En dichos estudios exenatida provoca un descenso de peso que es más llamativo cuando se compara con el incremento producido por la insulina. Un metanálisis (9) confirma este resultado y encuentra una diferencia de peso entre los pacientes que reciben EXE y los que reciben insulina de -4,76 kg (IC95% : -3,5 a -6).

### COSTE TRATAMIENTO/ DIA COMPARATIVO

PRINCIPIO ACTIVO	COSTE DDD (€)
EXENATIDA	4,47
SITAGLIPTINA	2,00
INSULINA GLARGINA	2,05
INSULINA ASPART	1,28

## CONCLUSIONES

- Exenatida es un nuevo antidiabético de administración subcutánea, que actúa con un nuevo mecanismo de acción que ha sido autorizado en España para pacientes con diabetes mellitas tipo 2 e  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , en combinación con metformina y/o sulfonilureas, cuando no se alcanza el control glucémico adecuado con las dosis máximas de estos tratamientos orales.
- Se administra dos veces al día por vía subcutánea sin necesidad de titulación de dosis, ni monitorización rutinaria de la glucemia.
- Se han realizado estudios que demuestran no inferioridad con respecto a insulina glargina e insulina aspartica bifásica en la reducción de HbA1c, en pacientes en los que las dosis máximas de metformina y/o sulfonilurea resultan insuficientes, presentando como ventaja la reducción de peso entre 4 y 5 kg.
- Las náuseas son el efecto adverso más frecuente (>50%), a veces asociadas a vómitos (15%). Se han descrito casos de pancreatitis y deterioro de la función renal. La incidencia de hipoglucemia asociada a exenatida depende principalmente del uso concomitante de sulfonilureas.
- No se han realizado ensayos clínicos que evalúen las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes a largo plazo, por lo que su perfil de seguridad es incierto.
- Desde el punto de vista del uso racional del medicamento, la insulina sigue siendo la alternativa de elección por su eficiencia, para aquellos sujetos que no respondan adecuadamente al tratamiento con antidiabéticos orales. No obstante la utilización de Exenatida debe considerarse como una opción para aquellos casos en los que la obesidad constituya un problema limitante para la insulinización.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha Técnica de Byetta®. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>
- 2.-De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS and Baron AD.. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1092-100.
- 3.-Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS and Baron AD et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2628-35.
- 4.- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1083-91.
- 5.-. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran GS, et al. The effect of adding exenatida to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.
- 6.-Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, and Brodows RG et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559-69.
- 7.-Barnett AH Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther*. 2007;29(11):2333-48.
- 8.-Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a noninferiority study. *Diabetologia*. 2007;50(2):259-67.
- 9.- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2007;298:194-206

Comité de redacción: Juan Carlos Ruiz Ramírez, M Angeles Ariza Copado, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Isabel Susana Robles Garcia.

Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena, Lorca y Noroeste. Servicio Murciano de Salud.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.