

Data 31 MAR. 2015

EIXIDA 16344

Subdirecció General de Posicionamiento Terapéutico y
Farmacoeconomía

**NOTA INFORMATIVA MEDICAMENTOS CON
VISADO DE INSPECCIÓN:
ANTIDIABÉTICOS GLP-1**

Mes publicación: marzo 2015

Categoría: Medicamentos con visado de inspección, MVI

Referencia: MVI (01/2015)

Elaboración: Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía

En colaboración: Subdirección General de Inspección de Servicios Sanitarios y Prevención de
Riesgos Laborales

1.- GLP1. INFORMACIÓN MEDICAMENTOS

a) PRODUCTOS COMERCIALIZADOS

Hay 6 productos comercializados, tres de exenatida, uno de liraglutida y dos de lixisenatida. Este último inició su comercialización en agosto de 2013:

Principio Activo	Código Producto Farmacéutico	Descripción Producto Farmacéutico	Descripción Presentación Farmacéutica	Laboratorio
EXENATIDA	658301	BYETTA 5MCG 1 PLUMA PRECARGADA SOLUCION INYECTABLE 60 DOSIS	EXENATIDA 5 MCG EN 0,02 ML / 1 JERINGA PRECARGADA 1,2 ML	BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A
EXENATIDA	658304	BYETTA 10MCG 1 PLUMA PRECARG SOL INYECT 60 DOSIS	EXENATIDA 10 MCG EN 0,04 ML / 1 JERINGA PRECARGADA 2,4 ML	BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A
EXENATIDA	682802	BYDUREON 2MG POLV Y DIS SUSPENS INYECT LIBER PROL 4 X (1 VIAL + 1 JERING)	EXENATIDA 2 MG EN 1,5 ML / 4 POLVO Y DISOLVENTE PARA SUSPENSION INYECTABLE DE 1,5 ML	BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A
LIRAGLUTIDA	662979	VICTOZA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE 2 PLUMAS PRECARGADAS 3 ML	LIRAGLUTIDA 6 MG EN 1 ML / 2 PLUMA PREGARGADA DE 3 ML	NOVO NORDISK PHARMA, S.A.
LIXISENATIDA	696752	LYXUMIA 20MCG 2 PLUMAS PRECARGADAS 14 DOSIS SOLUCION INYECTABLE	LIXISENATIDA 20 MCG EN 0,2 ML / 2 PLUMA PREGARGADA DE 2,8 ML	SANOFI AVENTIS, S.A
LIXISENATIDA	696754	LYXUMIA 10MCG 1 PLUMA PRECARGADA 14 DOSIS SOLUCION INYECTABLE	LIXISENATIDA 10 MCG EN 0,2 ML / 1 PLUMA PREGARGADA DE 2,8 ML	SANOFI AVENTIS, S.A

b) INDICACIONES FINANCIADAS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Exenatida

Las indicaciones financiadas se diferencian según el producto farmacéutico:

Byetta®

- Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en combinación con:
 - metformina
 - sulfonilureas
 - tiazolidindionas
 - metformina y una sulfonilurea
 - metformina y una tiazolidindiona

en pacientes con sobrepeso cuyo índice de masa corporal (IMC) sea igual o mayor a 30 kg/m^2 , que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

- Indicados para el tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en pacientes adultos con sobrepeso cuyo IMC sea igual o mayor a 30 kg/m^2 que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos.

Bydureon®

- Indicado para el tratamiento de DM tipo 2 en combinación con:
 - metformina
 - sulfonilureas
 - tiazolidindionas
 - metformina y una sulfonilurea
 - metformina y una tiazolidindiona

en pacientes con sobrepeso cuyo IMC sea igual o mayor a 30 kg/m^2 , que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

Liraglutida

Victoza®

Indicado para pacientes con sobrepeso con IMC igual o mayor a 30 kg/m^2 que reúnan las indicaciones terapéuticas autorizadas:

- Tratamiento de adultos con DM tipo 2 para alcanzar el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado.
- Tratamiento de adultos con DM tipo 2 para alcanzar el control glucémico en combinación con:
 - metformina o una sulfonilurea, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de haber recibido la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia.
 - Metformina y una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia.

Lixisenatida

Lyxumia®

Indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando

estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado y restringido para aquellos pacientes con IMC mayor que 30 kg/m².

La indicación de diabetes mellitus tipo 2 se codifica a través de la CIE9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades) con los diagnósticos: **250.x0** (controlada) o **250.x2** (no controlada).

c) ASOCIACIONES DE ANTIDIABÉTICOS SEGÚN FICHA TÉCNICA

	MET	SU	MEGLITINIDAS	PIOGLITAZONA	IDDP4	ANAL GLP1	INHIB α-GLUCOSIDASA	ISGLT2	INSULINA
Exenatida diaria	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Exenatida semanal	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Liraglutida	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓
Lixisenatida	✓	✓*	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓*

MET: metformina; SU: sulfonilureas; MEGLITINIDAS: nateglinida, repaglinida; PIOGLITAZONA: tiazolidindiona; IDDP4: inhibidores de la DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina); INHIBIDORES α-GLUCOSIDASA: acarbosa, miglitol; ISGLT2: inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2: dapagliflozina, canagliflozina (autorizada), empagliflozina (autorizada)

*Lixisenatida no se debe administrar con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido al incremento del riesgo de hipoglucemia (triple terapia).

d) MECANISMO DE ACCIÓN

Son análogos del receptor de GLP-1 que actúan potenciando la secreción de insulina dependiente de la glucosa y disminuyendo la secreción de glucagón inadecuadamente elevada.

Exenatida (Byetta®) y lixisenatida son de acción breve con una semivida de 2-5 horas, mientras que liraglutida y exenatida (Bydureon®) son de acción prolongada con una semivida de 11-15 horas en el caso de liraglutida y 14 días en el caso de Bydureon®, condicionando así la posología de administración.

e) POSOLOGÍA, FORMA DE ADMINISTRACIÓN y DURACIÓN

Exenatida (Byetta®)

Iniciar con dosis de **5 microgramos (mcg)** administrada **dos veces al día** durante **al menos un mes** con el objeto de mejorar la tolerabilidad. **Puede aumentarse a 10 mcg**

dos veces al día para mejorar de forma adicional el control glucémico. Las dosis superiores a 10 mcg dos veces al día no están recomendadas. Se administra por vía subcutánea.

Puede ser **administrado en cualquier momento dentro de un período de 60 minutos antes del desayuno y cena** (o de las dos comidas principales del día, separadas por aproximadamente 6 horas o más). No debe ser administrado después de la comida. Si se olvida una inyección, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis pautada.

Exenatida (Bydureon®)

La dosis recomendada es de **2 mg de exenatida una vez por semana**, administrada por vía subcutánea.

Debe administrarse el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la siguiente dosis se administre al menos un día después (24 horas). Se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida semanal se inicia un tratamiento antidiabético diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada de la formulación.

Liraglutida (Victoza®)

La **dosis inicial recomendada** es de **0,6 mg/día**, que puede aumentarse a **1,2 mg/día y a 1,8 mg/día**, en función de la respuesta clínica del paciente, dejando transcurrir al menos una semana para cada incremento de la dosis. No se recomiendan dosis superiores a 1,8 mg/día. (Nota: El NICE no recomienda utilizar dosis de 1,8 mg/día en terapia doble o triple.)

Lixisenatida (Lyxumia®)

La dosis inicial es de **10 mcg una vez al día durante 14 días. A partir del día 15**, se continúa con una **dosis fija de 20 mcg una vez al día** (dosis de mantenimiento). Lixisenatida se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a cualquier comida del día.

En el sistema de información, en base a la posología de ficha técnica se configura la **alerta de formas máximas** para cada una de las presentaciones y en el caso de lixisenatida de 10 mcg se configura una **alerta de duración máxima** por ser para pautas de inicio. Por otro lado, en todos los casos se configura un **escalado de 6 meses** para asegurar la efectividad del tratamiento.

f) SEGURIDAD

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia al uso de análogos del GLP-1 son alteraciones gastrointestinales, principalmente **náuseas, vómitos y diarrea**.

Liraglutida y lixisenatida pueden producir **deshidratación**, incluyendo en determinados casos insuficiencia renal o fallo renal agudo. Debe advertirse a los pacientes tratados del riesgo potencial de deshidratación y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

En el caso de **liraglutida y lixisenatida la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es limitada**. Según la New York Heart Association (NYHA), liraglutida se debe utilizar con precaución en pacientes con ICC de clase I y II, y en pacientes con ICC de clase III y IV no se recomendaría su uso, ya que la experiencia es limitada. Para lixisenatida la experiencia es limitada en pacientes con ICC de cualquier grado.

El **tratamiento combinado** de análogos del GLP-1 con **sulfonilureas o insulina basal** puede aumentar el riesgo de **hipoglucemia**. Lixisenatida no se debe administrar con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea (triple terapia) debido al incremento del riesgo de hipoglucemia.

Los 3 fármacos comparten los mismos riesgos potenciales de pancreatitis aguda y/o cáncer pancreático, desarrollo de anticuerpos y carcinoma medular tiroideo. Debido a las numerosas comunicaciones de reacciones adversas pancreáticas y el elevado volumen de artículos científicos publicados sobre el tema, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) de forma simultánea pero independiente, realizaron durante el año 2013 una revisión de los datos de seguridad. Terminada la evaluación, la EMA y la FDA coinciden en sus consideraciones afirmando que los datos disponibles no permiten llegar a una conclusión definitiva sobre una posible relación causal entre el tratamiento con análogos del GLP-1 y la aparición de efectos adversos pancreáticos. Por el momento debe considerarse que el tratamiento con incretinas pueden suponer un potencial **riesgo pancreático** y debe mantenerse la advertencia de seguridad que actualmente se incluye en los prospectos.

2. CRITERIOS DE INDICACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento y en el seguimiento con un análogo de GLP-1 se debe tener en cuenta que **no son medicamentos de primera línea** (Anexo I), además de tener en cuenta los siguientes criterios (Información adicional por principio activo Anexo II):

1. Asegurar que no se trata de diabetes tipo 1 / cetoacidosis diabética / embarazada / lactancia
2. Valorar la función renal y hepática del paciente
3. Cálculo del Índice de masa corporal (IMC)
4. Verificar si existen antecedentes o riesgo de pancreatitis
5. Verificar si existen antecedentes o riesgo de enfermedad tiroidea
6. Verificar si existen antecedentes o riesgo de enfermedad gastrointestinal grave
7. Asegurar que la edad del paciente no es un factor limitante
8. Verificar si el paciente toma otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hipoglucemia

1. Asegurar que no se trata de diabetes tipo 1 / cetoacidosis diabética / embarazada

- Ninguno de los análogos del GLP-1 está indicado en pacientes con diabetes tipo 1, en el tratamiento de la cetoacidosis diabética o en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

2. Valorar la función renal y hepática del paciente

	IR leve (Aclaramiento creatinina 80-50 ml/min)	IR moderada (Aclaramiento creatinina 50-30 ml/min)	IR grave (Aclaramiento creatinina <30 ml/min)	IH leve (Clase A Child-Pugh)	IH moderada (Clase B Child-Pugh)	IH grave (Clase C Child-Pugh)
EXETANIDA diaria	SI	PRECAUCIÓN	NO	SI	SI	SI
EXENATIDA semanal	SI	NO	NO	SI	SI	SI
LIRAGLUTIDA	SI	SI	NO	NO	NO	NO
LIXISENATIDA	SI	NO	NO	SI	SI	SI

*Adaptada de Ficha de revisión de la seguridad de los nuevos antidiabéticos. Grupo de trabajo de revisión de la seguridad de medicamentos. Farmacia Atención Primaria Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía; 2013.

3. Cálculo del Índice de masa corporal (IMC)

- Se deberá hacer constar el Índice de Masa Corporal (IMC) en la historia clínica del paciente. Las indicaciones financiadas para estos medicamentos se corresponden con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Según guías clínicas (anexo I) los GLP-1 se sitúan:

-En **triple asociación** con **metformina + sulfonilurea o con metformina + pioglitazona, como alternativa a insulina**, en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ y con problemas médicos o psicológicos asociados a su sobrepeso,

-En **pacientes con un IMC menor a 35 kg/m^2** en los que o bien el uso de **insulina** resulta **problemático** o bien la **pérdida de peso mejoraría otras comorbilidades** relacionadas con la obesidad.

- El NICE considera como una opción el uso de **liraglutida y de exenatida semanal** en **terapia doble** con **metformina o sulfonilurea**, cuando exista **intolerancia o contraindicación a sulfonilurea o metformina** y si además existe **intolerancia o contraindicación a pioglitazona y gliptinas**.

4. Verificar si existen antecedentes o riesgo de pancreatitis

- Uso no recomendado si el paciente presenta antecedentes de pancreatitis o factores de riesgo de desarrollarla, como litiasis biliar, alcoholismo o triglicéridos muy elevados.
- Durante el tratamiento, se debe estar alerta de síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente.

5. Verificar si existen antecedentes o riesgo de enfermedad tiroidea

- Uso no recomendado si el paciente presenta antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea persistente, como cáncer de tiroides o neoplasia endocrina múltiple.
- Durante el tratamiento, se debe estar alerta de alteraciones tiroideas, incluyendo nódulos, aumento de calcitonina en sangre y bocio.

6. Verificar si existen antecedentes o riesgo de enfermedad gastrointestinal grave

- Uso no recomendado si el paciente presenta enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia.
- Durante el tratamiento, se debe estar alerta de síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos o diarrea (Tomar precauciones para evitar la deshidratación).

7. Asegurar que la edad del paciente no es un factor limitante

- Se deben utilizar con precaución en pacientes mayores de 75 años (experiencia limitada).

8. Verificar si el paciente toma otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hipoglucemia

- Se debe considerar reducir la dosis de sulfonilurea o de insulina basal si el paciente está en tratamiento combinado con un GLP-1 y uno de estos medicamentos, para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

3. SEGUIMIENTO

Para todos los GLP-1, **tras 6 meses de tratamiento** se debe realizar un seguimiento comprobando que existe una **reducción de HbA_{1c} mayor o igual al 1% y una pérdida de peso mayor o igual al 3% respecto al inicio del mismo. En caso contrario plantear la retirada del medicamento.**

En general se recomienda disminuir los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) <7% aunque este valor objetivo se puede individualizar en función de cada paciente. Se puede considerar un objetivo < 6,5% en pacientes jóvenes o en recién diagnosticados sin comorbilidad. Se puede asumir un objetivo de 8,0% en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, pacientes de edad avanzada, en caso de multimorbilidad, inicio de insulinización o en triple terapia.

4. ACCIONES EN EL SISTEMA DE INFORMACIÓN

4.a. Codificación CIE9-MC de las indicaciones autorizadas en ficha técnica

La indicación de diabetes mellitus tipo 2 se codifica a través de la CIE9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades) con los diagnósticos: **250.x0** (controlada) o **250.x2** (no controlada).

4.b. Alerta de formas máximas y duración máxima de los tratamientos

En el sistema de información, en base a la posología de ficha técnica se configura la **alerta de formas máximas** para cada una de las presentaciones y en el caso de lixisenatida de 10 mcg se configura una **alerta de duración máxima** por ser para pautas de inicio.

4.c. Alerta de escalado temporal

Puesto que se debe realizar un seguimiento comprobando que existe una **reducción de HbA_{1c} mayor o igual al 1%**, en todos los casos se configura un **escalado de 6 meses** para asegurar la efectividad del tratamiento.

4.d. Duplicidad terapéutica

Se configura en el sistema la alerta de duplicidad terapéutica de forma que con combinaciones de antidiabéticos no adecuadas se alerte durante el proceso de prescripción.

5. VISADO DE INSPECCIÓN

- a) La solicitud de visado debe realizarse para la indicación autorizada, **Diabetes Mellitus tipo 2 y en ningún caso en monoterapia**.
Los diagnósticos CIE9-MC de la diabetes mellitus tipo 2 son: 250.x0 (controlada) o 250.x2 (no controlada)
- b) Dado que **no son medicamentos de primera línea**, se deberá indicar en el momento de la solicitud los tratamientos anteriormente ensayados y su respuesta clínica en el paciente (Anexo I).
- c) El paciente para el que se solicita el tratamiento deberá cumplir las condiciones clínicas de seguridad establecidas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, contraindicaciones...)
- d) Deberá constar el Índice de Masa Corporal (IMC) en la historia clínica del paciente y en la solicitud de visado. Las indicaciones financiadas para estos medicamentos se corresponden con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Las guías clínicas (anexo I) recomiendan la utilización de los GLP-1:

- en **triple asociación con metformina + sulfonilurea o con metformina + pioglitazona, como alternativa a insulina**, en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30-35 kg/m² y con problemas médicos o psicológicos asociados a su sobrepeso
- en **pacientes con un IMC menor a 35 kg/m²** en los que o bien el uso de **insulina** resulta **problemático** o bien la **pérdida de peso mejoraría otras comorbilidades** relacionadas con la obesidad.
- El NICE considera como una opción el uso de **liraglutida y de exenatida semanal en terapia doble con metformina o sulfonilurea**, cuando exista **intolerancia o contraindicación a sulfonilurea o metformina** y si **además existe intolerancia o contraindicación a pioglitazona y gliptinas**.

Para todas las indicaciones de los GLP1, el tratamiento sólo debería continuarse el si se consigue una **reducción de HbA_{1c} mayor o igual al 1% y una pérdida de peso mayor o igual al 3% a los 6 meses de tratamiento respecto al inicio del mismo**. En caso contrario debe plantearse la retirada del medicamento.

- e) Trascurridos seis meses del tratamiento inicial con un GLP-1 se deberá comprobar la **reducción de HbA_{1c} mayor o igual al 1% y una pérdida de peso mayor o igual al 3% a los 6 meses de tratamiento respecto al inicio del mismo**, para la continuación del tratamiento.

En general se recomienda disminuir los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) <7% aunque este valor objetivo se puede individualizar en función de cada paciente. Se puede considerar un objetivo < 6,5% en pacientes jóvenes o en recién diagnosticados sin comorbilidad. Se puede asumir un objetivo de 8,0% en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, pacientes de edad avanzada, en caso de multimorbilidad, inicio de insulinización o en triple terapia.

Subdirectora General de
Posicionamiento Terapéutico
y Farmacoeconomía



Ruth Usó Talamantes

Subdirector General de Inspección
de Servicios Sanitarios y
Prevención de Riesgos Laborales



Salvador Sánchez Torres

ANEXO I

MONOTERAPIA

En el control glucémico de la DM tipo 2, las recomendaciones de las guías de práctica clínica consideran **metformina como primera opción de tratamiento**, si tras un periodo de al menos 3-6 meses no se ha conseguido un control glucémico adecuado con medidas no farmacológicas.

En caso de **intolerancia o contraindicación** a metformina la alternativa recomendada es una **sulfonilurea**:

- Insuficiencia hepática
- Hipersensibilidad a metformina o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad aguda o crónica que puede provocar hipoxia tisular como insuficiencia cardíaca avanzada o insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia renal: filtrado glomerular < 45 ml/min y > 30 mL/min

Glibenclámda es la sulfonilurea más potente del grupo y tiene un mayor riesgo de hipoglucemias. Actualmente se recomienda por razones de seguridad, eficacia y coste, utilizar como sulfonilureas de elección gliclazida, glimepiride o glipizida.

En pacientes con **insuficiencia renal grave** considerar la utilización de **repaglinida, pioglitazona, inhibidores de la dipeptidil peptidasa (i-DPP4)**, con el ajuste de dosis correspondiente.

Repaglinida puede ser una alternativa a la sulfonilurea en **pacientes con comidas irregulares u omitidas** y en insuficiencia renal. Pioglitazona mejora el control glucémico pero aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, de fracturas y posiblemente de cáncer de vejiga. Los i-DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) mejoran el control glucémico sin producir hipoglucemia y tienen un efecto neutro sobre el peso, pero no se dispone de suficientes datos de morbilidad y seguridad a largo plazo.

DOBLE TERAPIA

Cuando la monoterapia resulte ineficaz, se recomienda iniciar doble terapia con **metformina y sulfonilurea**, por ser la asociación que dispone de mayor experiencia de uso y una mejor relación coste-efectividad frente a otras posibles combinaciones de antidiabéticos orales.

En determinadas circunstancias y en función de las características de los pacientes, la combinación con pioglitazona podría considerarse de forma individualizada, ante un deficiente control glucémico e intolerancia o contraindicación a metformina y/o sulfonilureas, siempre que no exista insuficiencia cardíaca. En mujeres tratadas a largo plazo con pioglitazona, debe considerarse el riesgo de fracturas. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (IDPP-4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) pueden considerarse como medicamentos de segunda elección en terapia combinada, en pacientes con intolerancia o contraindicación a metformina y/o sulfonilurea. Mejoran el control glucémico sin producir hipoglucemia y tienen efecto neutro sobre el peso, pero no se dispone de suficientes datos de morbi-mortalidad ni de seguridad a largo plazo.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) son un nuevo grupo de antidiabéticos que presentan un mecanismo de acción dependiente de la función renal e independiente de la insulina; inhiben la reabsorción de glucosa incrementando su eliminación renal. Actualmente, dapagliflozina es el único ISGLT-2 comercializado. Su eficacia en términos de mejora de morbi-mortalidad no ha sido evaluada; únicamente se dispone de resultados en la reducción de la HbA_{1c}. Su perfil de seguridad es diferente a las alternativas disponibles, con baja incidencia de hipoglucemias, aumento de frecuencia de infecciones urinarias y genitales y de efectos relacionados con la depleción del volumen. No se conoce su seguridad a largo plazo ni sus efectos sobre la función renal. Por ello, la dapagliflozina únicamente debería considerarse como opción cuando los otros tratamientos disponibles no se consideren adecuados.

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) pueden considerarse como alternativa a las sulfonilureas en pacientes con comidas irregulares u omitidas y en insuficiencia renal. Repaglinida es la glinida recomendada; nateglinida presenta menor eficacia en cuanto a reducción de HbA_{1c}, su uso sólo está autorizado en combinación y presenta mayor potencial de interacciones.

Otros fármacos antidiabéticos como los inhibidores de la α -glucosidasas (acarbosea y miglitol) no se han incluido en el algoritmo de tratamiento por su menor eficacia en reducción de la HbA_{1c} frente a metformina o sulfonilureas. Las recomendaciones aconsejan su uso en terapia combinada o bien en los casos en los que exista contraindicación a otras alternativas terapéuticas. Podrían ser útiles en pacientes en los que predominan las hiperglucemias postprandiales y las basales son moderadas.

TRIPLE TERAPIA

En caso de ineficacia de la doble terapia, se recomienda la adición de un tercer fármaco antidiabético, **preferiblemente insulina**, salvo que existan problemas para la insulinización debido a las características del paciente de forma que esa opción terapéutica resulte inadecuada o inaceptable.

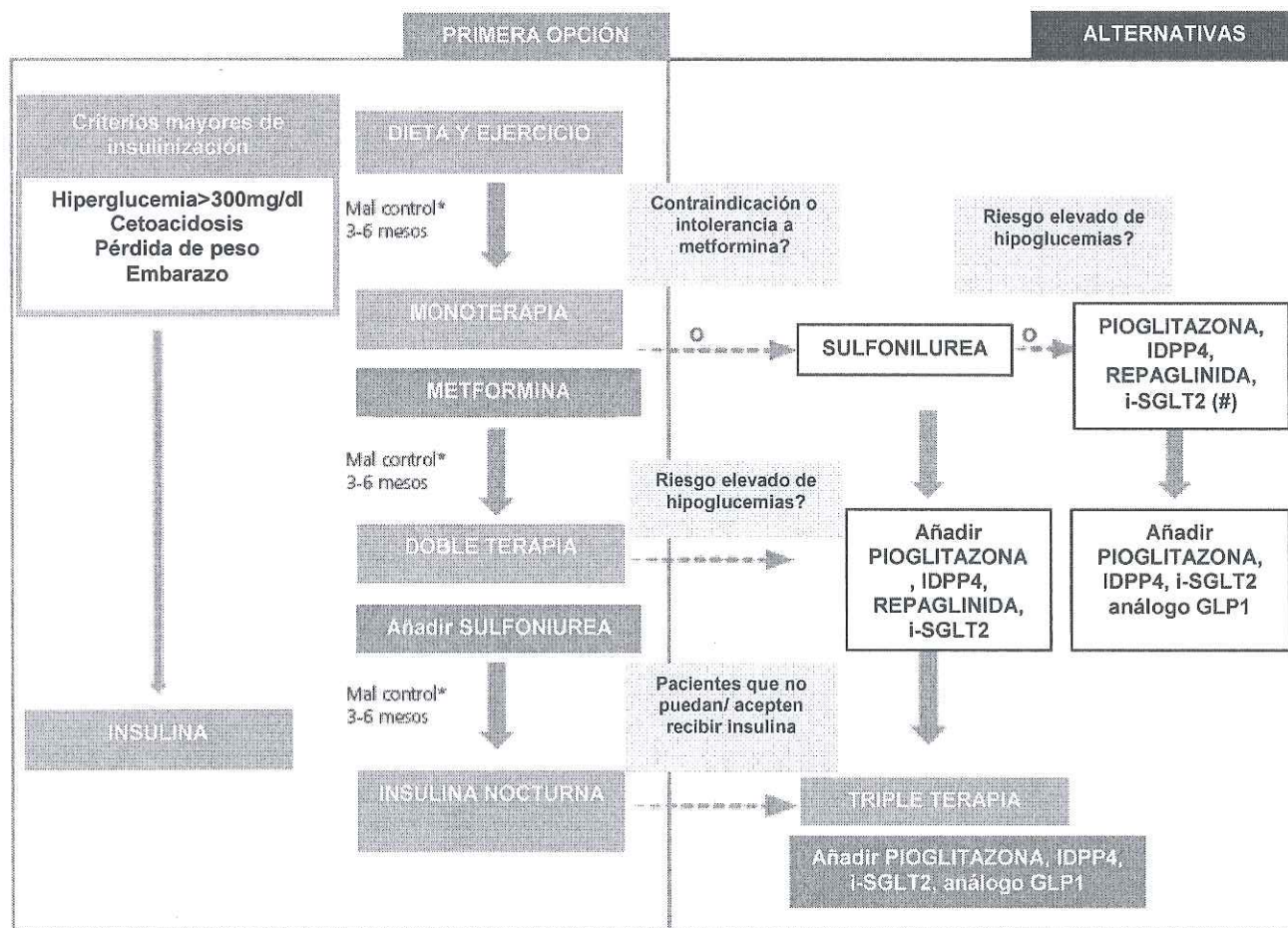
LUGAR EN TERAPÉUTICA DE LOS ANÁLOGOS DEL GLP-1

Las recomendaciones más recientes sobre el lugar en terapéutica de los **análogos del GLP-1**, tanto en el ámbito nacional (Cataluña, Andalucía) como en el internacional (la revisión sistemática de la CADTH de 2013, las Guías de Práctica Clínica del SIGN de 2011 y del NICE de 2009, y los posteriores informes del NICE sobre liraglutida y exenatida semanal), sitúan a estos fármacos en la **terapia triple** de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. Estas guías, recomiendan su utilización:

- en **triple asociación con metformina + sulfonilurea o con metformina + pioglitazona, como alternativa a insulina**, en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30-35 kg/m² y con problemas médicos o psicológicos asociados a su sobrepeso
- o en **pacientes con un IMC menor a 35 kg/m²** en los que o bien el uso de **insulina** resulta **problemático** o bien la **pérdida de peso mejoraría otras comorbilidades** relacionadas con la obesidad.

El NICE puntualiza, además, que sólo debería continuarse el tratamiento si se consigue una **reducción de HbA_{1c} mayor o igual al 1% y una pérdida de peso mayor o igual al 3% a los 6 meses de tratamiento respecto al inicio del mismo**. En caso contrario plantea la retirada del medicamento.

- El NICE también considera como una opción el uso de **liraglutida y de exenatida semanal** en **terapia doble con metformina o sulfonilurea**, cuando exista **intolerancia o contraindicación a sulfonilurea o metformina** y si **además existe intolerancia o contraindicación a pioglitazona y gliptinas** (con el mismo criterio de continuación del tratamiento: conseguir una reducción de HbA_{1c} mayor o igual 1%).



*Adaptada de Pautes per al tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipo 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013)

**Adaptada de Inzucchi SE et al. Diabetes Care. 2015;38:140-149

#En pacientes con insuficiencia renal grave considerar la utilización de repaglinida, pioglitazona, inhibidores de la dipeptidil peptidasa (i-DPP4), con el ajuste de dosis correspondiente. Repaglinida puede ser una alternativa a la sulfonilurea en pacientes con comidas irregulares u omitidas.

ANEXO II Características de los antihipoglucémicos

	MET	SU	MEGLITINIDAS	PIOGLITAZONA	IDPP4	ANAL GLP1	INHIB α-GLUCOSIDASA	ISGLT2	INSULINA
Eficacia (reducción HbA _{1c})	1,5-2%	1,5-2%	1,5-2% nateglinida (0,2-0,6%)	1-1,5%	0,5-1%	1%	0,5-1%	0,5-1%	2-2,5%
↓ complicaciones microvasculares	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-
↑ complicaciones macrovasculares	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-
↓ mortalidad	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-
Riesgo de hipoglucemia	Nulo	Moderado	Moderado/bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Nulo	Bajo	Alto
Efecto sobre el peso	=/↓	↑	↑ (leve)	↑	=	↓	=	↓	↑
Efectos adversos	GI (diarrea), acidosis láctica (rara), déficit vitamina B12	Hipoglucemia. Menos frecuentes (cutáneos, hemáticos, hepáticos, GI) que suelen aparecer durante los primeros meses de tratamiento	Hipoglucemia. GI, trastornos visuales transitorios, elevación enzimas hepáticos	Retención de líquidos (edema, IC), riesgo de fractura ósea, cáncer de vejiga	GI, infecciones respiratorias y urinarias, pancreatitis aguda, cefalea, osteoartritis, artralgias, reacciones cutáneas, hipersensibilidad	GI (náuseas, vómitos), pancreatitis, disminución del apetito, reacciones hipersensibilidad	GI (flatulencia, diarrea)	Infecciones tracto urinario, infecciones genitales, hipotensión, síntomas relacionados con depleción del volumen, aumento creatinina sérica	Hipoglucemia, reacciones locales y lipodistrofia en el punto de inyección
Contraindicaciones	IR grave, IH, IC (clase III-IV) o insuficiencia respiratoria	IR grave, IH grave, porfirias	IH grave	IH, IC (clase I-IV), riesgo de fractura, cáncer de vejiga o antecedentes	IH	IR grave, liraglutida en IH	IR grave, IH grave, enfermedad inflamatoria intestinal, antecedentes cirugía abdominal y hernias	IR moderada a grave. Experiencia limitada en IH.	Hipoglucemia
Utilización durante embarazo	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Coste	Referencia	x 1-2 MET	x 3 MET	x 12 MET	x 20 MET	x 37-57 MET	x 4-5 MET	x 20 MET	x 5-18 MET

MET: metformina; SU: sulfonilureas; MEGLITINIDAS: nateglinida, repaglinida; PIOGLITAZONA: tiazolidindiona; IDPP4: inhibidores de la DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina); ANAL GLP1: exenatida, liraglutida, lixisenatida; INHIBIDORES α-GLUCOSIDASA: acarbose, miglitol; ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: dapagliflozina, canagliflozina (autorizada), empagliflozina (autorizada)

GI: gastrointestinal; IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; IC: insuficiencia cardíaca

Para el cálculo del coste de cada principio activo se ha considerado el coste por dosis diaria definida (coste / DDD) a fecha diciembre 2014. Fuente: Gaia, Gestor integral de la Prestación Farmacéutica

*Adaptada de Pautas per al tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013)

**Adaptada de Inzucchi SE et al. Diabetes Care. 2015;38:140-149

**ANEXO III: INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE EXENATIDA
(BYETTA®)**

- ☐ INICIO DE TRATAMIENTO
- ☐ RENOVACIÓN®

Etiqueta
Identificativa
del paciente

I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

PACIENTE	APELLIDOS:	NOMBRE:
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ____/____/19____ (____)
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
FACULTATIVO PRESCRIPTOR	NOMBRE Y APELLIDOS:	CIAS - N.º COLEG.
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

II.-INFORMACIÓN CLÍNICA® (Adaptada a las indicaciones autorizadas)

→ **Aclaramiento de Creatinina:** _____ ml/min (≥30 ml/min) ☐ **Edad ≥ 18 años**
Precaución en pacientes con I.Renal moderada (30-50ml/min) (experiencia limitada). Precaución >75años (experiencia limitada).
No recomendado en I.Renal grave (<30ml/min).

Diagnóstico: **Diabetes tipo 2** en combinación con (marcar una o varias):

- ☐ metformina ☐ sulfonilureas (valorar reducción de dosis de sulfonilurea por riesgo de hipoglucemia)
☐ glitazonas ☐ insulina basal (valorar reducción de dosis de insulina por riesgo de hipoglucemia)

IMC inicial: _____ kg/m² (Financiación: ≥30 kg/m²)

PERFIL DE SEGURIDAD:

No presenta contraindicaciones para el uso de exenatida:

- ☐ No presenta hipersensibilidad
☐ No presenta enfermedad gastrointestinal grave
☐ No gestación ni lactancia
☐ No presenta antecedentes o riesgo de pancreatitis
☐ No presenta antecedentes o riesgo de enfermedad tiroidea

III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar **presentación** y cumplimentar **posología** (dosis y duración).

- ☐ **Byetta 5 mcg:** _____ inyecciones al día durante _____ días
☐ **Byetta 10 mcg:** _____ inyecciones al día durante _____ días
Dosis recomendada: 5 mcg dos veces al día durante 1 mes y continuar con 10 mcg dos veces al día. (No se recomienda superar 10 mcg dos veces al día)

COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

FECHA ACTUAL:

____/____/20____

FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:

IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:

FECHA DE REVISIÓN:

____/____/20____

IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: ____/____/20____

- ☐ **Autorización definitiva** hasta ____/____/20____. ☐ **Autorización provisional** [ver notas]. ☐ **Denegación** [ver notas].

→ **Notas** (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):

NOTAS: ① La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. ② La no cumplimentación de los datos necesarios (procedentes de la historia clínica) para la valoración del visado conllevará su denegación.

**ANEXO IV: INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE EXENATIDA
(BYDUREON®)**

☐ INICIO DE TRATAMIENTO
☐ RENOVACIÓN®

Etiqueta
Identificativa
del paciente

I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

PACIENTE	APELLIDOS:	NOMBRE:
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ____/____/19____ (____)
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
FACULTATIVO PRESCRIPTOR	NOMBRE Y APELLIDOS:	CIAS - N.º COLEG.
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

II.-INFORMACIÓN CLÍNICA® (Adaptada a las indicaciones autorizadas)

→ Aclaramiento de Creatinina: _____ ml/min (≥50 ml/min) No recomendado en I.Renal moderada (30-50ml/min) o grave (<30ml/min). (experiencia limitada).	☐ Edad ≥ 18 años Precaución >75años (experiencia limitada)
Diagnóstico: Diabetes tipo 2 en combinación con (marcar una o varias): ☐ metformina ☐ sulfonilureas (valorar reducción de dosis de sulfonilurea por riesgo de hipoglucemia) ☐ glitazonas	
IMC inicial: _____ kg/m ² (Financiación: ≥30 kg/m ²)	
PERFIL DE SEGURIDAD: No presenta contraindicaciones para el uso de exenatida: ☐ No presenta hipersensibilidad ☐ No presenta enfermedad gastrointestinal grave ☐ No gestación ni lactancia ☐ No presenta antecedentes o riesgo de pancreatitis ☐ No presenta antecedentes o riesgo de enfermedad tiroidea	

III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar **presentación** y cumplimentar **posología** (dosis y duración).

☐ Bydureon 2mg: _____ mg una vez por semana Dosis recomendada: 1 vial (2 mg) a la semana	COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:
---	--

FECHA ACTUAL: ____/____/20____	FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:	IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:
FECHA DE REVISIÓN: ____/____/20____		

IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: ____/____/20____

☐ Autorización definitiva hasta ____/____/20____. ☐ Autorización provisional [ver notas]. ☐ Denegación [ver notas]. → Notas (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):

NOTAS: Ⓞ La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. Ⓞ La no cumplimentación de los datos necesarios (*procedentes de la historia clínica*) para la valoración del visado conllevará su **denegación**.

ANEXO V: INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE LIRAGLUTIDA (VICTOZA®)

☐ INICIO DE TRATAMIENTO

☐ RENOVACIÓN®

Etiqueta
Identificativa
del paciente

I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo omitido por etiqueta identificativa y sello médico).

PACIENTE	APELLIDOS:		NOMBRE:	
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):		FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ____/____/19____ (____)	
	DOMICILIO:		TELÉFONO:	
FACULTATIVO PRESCRIPTOR	NOMBRE Y APELLIDOS:		CIAS – N.º COLEG.	
	CENTRO SANITARIO:		SERVICIO - ESPECIALIDAD:	

II.-INFORMACIÓN CLÍNICA® (Adaptada a las indicaciones autorizadas)

→Aclaramiento de Creatinina: _____ ml/min (≥30 ml/min) No recomendado en I.Renal grave (<30ml/min) (experiencia limitada).		☐ Edad ≥ 18 años Precaución >75años (experiencia limitada)	
Diagnóstico: Diabetes tipo 2 en combinación con (marcar una o varias): ☐ metformina ☐ sulfonilureas (valorar reducción de dosis de sulfonilurea por riesgo de hipoglucemia) ☐ glitazonas ☐ insulina basal (valorar reducción de dosis de insulina por riesgo de hipoglucemia)			
IMC inicial: _____ kg/m ² (Financiación: ≥30 kg/m ²)			
PERFIL DE SEGURIDAD:			
No presenta contraindicaciones para el uso de liraglutida:		Insuficiencia Cardíaca Congestiva:	
☐ No presenta hipersensibilidad		☐ Clase I (precaución)	
☐ No presenta enfermedad gastrointestinal grave		☐ Clase II (precaución)	
☐ No gestación ni lactancia		☐ Clase III (no recomendado)	
☐ No presenta antecedentes o riesgo de pancreatitis		☐ Clase IV (no recomendado)	
☐ No presenta antecedentes o riesgo de enfermedad tiroidea		☐ No presenta	
☐ No presenta insuficiencia hepática			

III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar presentación y cumplimentar posología (dosis y duración).

☐ Victoza 6mg: _____ mg al día durante _____ días Dosis recomendada: Dosis inicial 0,6 mg/d que puede aumentarse a 1,2 mg/d o a 1,8 mg/d según respuesta clínica. (No se recomienda superar dosis de 1,8 mg al día)	COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:
---	--

FECHA ACTUAL:

____/____/20____

FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:

IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:

FECHA DE REVISIÓN:

____/____/20____

IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: ____/____/20____

☐ Autorización definitiva hasta ____/____/20____. ☐ Autorización provisional [ver notas]. ☐ Denegación [ver notas].	
→Notas (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación): 	

NOTAS: ①La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. ②La no cumplimentación de los datos necesarios (procedentes de la historia clínica) para la valoración del visado conllevará su denegación.

ANEXO VI: INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE LIXISENATIDA (LYXUMIA®)

☐ INICIO DE TRATAMIENTO

☐ RENOVACIÓN®

Etiqueta
Identificativa
del paciente

I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

PACIENTE	APELLIDOS:		NOMBRE:	
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):		FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ____/____/19____ (____)	
	DOMICILIO:		TELÉFONO:	
FACULTATIVO PRESCRIPTOR	NOMBRE Y APELLIDOS:		CIAS – N.º COLEG.	
	CENTRO SANITARIO:		SERVICIO - ESPECIALIDAD:	

II.-INFORMACIÓN CLÍNICA® (Adaptada a las indicaciones autorizadas)

→Aclaramiento de Creatinina: _____ ml/min (≥ 30 ml/min) No recomendado en I.Renal moderada (30-50ml/min) o grave (<30 ml/min). (experiencia limitada).	☐ Edad ≥ 18 años Precaución >75 años (experiencia limitada)
Diagnóstico: Diabetes tipo 2 en combinación con (marcar una o varias): (No recomendada la terapia triple: lixisenatida + sulfonilurea + insulina basal (riesgo hipoglucemia)	
☐ metformina ☐ sulfonilureas (valorar reducción de dosis de sulfonilurea por riesgo de hipoglucemia)	
☐ glitazonas ☐ insulina basal (valorar reducción de dosis de insulina por riesgo de hipoglucemia)	
IMC inicial: _____ kg/m ² (Financiación: ≥ 30 kg/m ²)	
PERFIL DE SEGURIDAD:	
No presenta contraindicaciones para el uso de lixisenatida:	
☐ No presenta hipersensibilidad	
☐ No presenta enfermedad gastrointestinal grave	
☐ No gestación ni lactancia	
☐ No presenta antecedentes o riesgo de pancreatitis	
☐ No presenta antecedentes o riesgo de enfermedad tiroidea	
☐ No presenta insuficiencia hepática	
☐ No presenta insuficiencia cardíaca congestiva	

III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar **presentación** y cumplimentar **posología** (dosis y duración).

☐ Lyxumia 10 mcg: _____ inyecciones al día durante _____ días ☐ Lyxumia 20 mcg: _____ inyecciones al día durante _____ días Dosis recomendada: Dosis inicial 10 mcg/d durante 14 días. A partir del día 15 la dosis de mantenimiento es de 20 mcg/d.	COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:
--	--

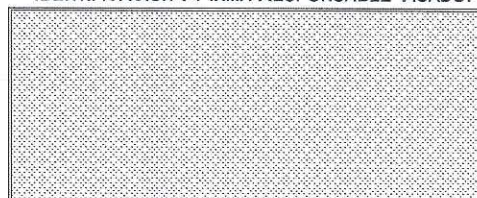
FECHA ACTUAL:

____/____/20____

FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:



IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:


--

IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: ____/____/20____

☐ Autorización definitiva hasta ____/____/20____. ☐ Autorización provisional [ver notas]. ☐ Denegación [ver notas]. →Notas (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):

NOTAS: ①La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. ②La no cumplimentación de los datos necesarios (*procedentes de la historia clínica*) para la valoración del visado conllevará su **denegación**.

ANEXO VII

BIBLIOGRAFIA

- Fichas técnicas de los medicamentos. Consultadas en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013 (CADTH optimal use report;vol.3,no1d). Disponible en: <http://goo.gl/2aYDjQ>
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en: <http://bit.ly/1zQybfr>
- Scotitish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A National Clinical Guideline. Edimburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
- Guia de pràctica clínica per a l'abordatge de la diabetis mellitus tipus 2 elaborada per l'Institut Català de la Salut (ICS), 2010. Disponible en: <http://goo.gl/JucvO4>
- Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit del'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013). Disponible en: <http://goo.gl/KYWt5l>
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-149.
- Aguilar Diosado M, Acosta Delgado D, Avila Lachica L, Barrera Becerra C, Carrascosa Salmoral MP, Cornejo Castilla M, et al. Diabetes mellitus: Proceso Asistencial Integrado. 2a ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2011. Disponible en: <http://bit.ly/19B7lPP>
- Grupo de trabajo de revisión de la seguridad de medicamentos. Ficha de revisión de la seguridad de los nuevos antidiabéticos. Farmacia Atención Primaria Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía; 2013. Disponible en: <http://bit.ly/1DcYPgZ>