



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osanet.euskadi.net/cevime/eu](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu)


Osagai aktiboa:

## BILDAGLIPTINA

Merkatu izena eta aurkezpena:  
**GALVUS® (Novartis)**  
 28 konprimitu (34,97 €)  
 56 konprimitu (55,95 €)

Medikamentua emateko baldintzak: Errezeta medikuarekin  
 Ebaluazio data: 2008ko maiatza  
 Merkaturatze data: 2008ko iraila  
 Baimentzeko prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBEKUNTZA  
 TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordeak (MBEBak) **BILDAGLIPTINA** ebaluatu du, momentu honetan erabilgarri dagoen ebidentzia zientifikoan oinarriturik. Ebaluazioa egin ondoren zera gomendatzen du:

**Metformina + sulfonilurea elkartearen jarraitzea, berau baita aukerakotzat hartzen den tratamendua, 2 tipoko diabetesen bi farmakoekiko terapia konbinatua beharrezko gertatzen denean.**

Bildagliptina da merkatuan eskuragarri dagoen dipeptidilpeptidasa-4aren bigarren inhibitzailea. Entzima honen inhibizioak gehitu egiten ditu hormona inkretinen mailak, intsulinararen sintesia eta askapena eragiten dutenak alegia, eta glukagoiaren askapena murrizten dute. Farmako honen erabilpena metformina, sulfonilurea edo glitazonekiko tratamendu konbinaturako bakarrik izan da baimendua, farmako hauekiko monoterapia behar bezain eraginkorra gertatzen ez den kasuetan.

**Bildagliptina + metformina konbinazioa ez da konparatu sulfonilurea + metformina konbinazioarekin, hots, bere eraginkortasun eta segurtasunagatik lehen aukerakotzat hartzen denarekin.** Bildagliptina + metformina tratamendu konbinatuak pioglitazona + metformina konbinazioa bezain eraginkorra zela frogatu zuen HbA<sub>1c</sub> mailaren murrizpenerako. Bildagliptinarekin ez da egin diabetesen garrantzi klinikoa duten aldagaiak aztertu ahal izateko bezain entseiu luzerik. Ezagutu beharra dago zer nolako inpaktua daukan arrisku faktore kardiobaskularretan, diabetesarekin loturiko konplikazio mikro eta makrobaskularren intzidentzian eta, azken batean, hilkortasunean, farmako hau ere gainerako aukera terapeutikoen multzoan barne hartu ahal izateko.

Bildagliptinaren segurtasun kardiobaskularren profila ez da behar beste ezagutzen, batez ere bazterte irizpide zorrotzengatik eta entseiu klinikoen iraupen laburreragatik. Halere, badago kezka bat portaera kardiakoan duen eraginari buruzko datu preklinikoetatik eratorria. Hau guztia kontuan eduki behar litzateke, batez ere rosigitazonarekin konbinatzen denean, honek berez arrisku kardiobaskular gehitu bat suposatzen duelako (areagotu egiten ditu gutxiegitasun kardiako kongestiboko arriskua, miokardioko infartua eta erikortasun orokorra rosigitazonarekin trataturiko pazienteetan, aho bidezko beste hipogluzemiagarri batzuekin alderatuta).

Substratu asko dituen entzima baten inhibizioa eragiten duen ekintza mekanismo berri batekin jokatzeko duenez, hobeto aztertu beharra dago zer segurtasun eskaintzen duen epe luzera, batez ere sistema inmunitarioan izan ditzakeen efektuei dagokienez.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketa Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

### Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: \*

Hobekuntza terapeutiko handia: \*\*\*

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: \*\*

Ezin da balioetsi: informazio urriega

**Idazkuntza Batzordea:** Inigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Unax Lertxundi, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa aterata da. Ebaluazio hori interesatu gutzien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIO ONARTUAK<sup>1</sup>

Bildagliptina indikatua dago 2 tipoko diabetes mellitusaren (DM2) tratamenduan aho bidezko terapia bikoitz gisa honako farmako hauekin konbinaturik: metformina, sulfonilurea bat edo glitazona bat, monoterapia behar bezain eraginkorra gertatzen ez denean.

## EKINTZA MEKANISMOA<sup>1</sup>

Bildagliptina dipeptidil-peptidasa 4aren (DPP-4) inhibitzaile deritzen hipogluzemiagarri klase berri bati dagokio. Entzima horrek hormona inkretinoen aktibitatea eragozten du intsulinararen askapena areagotuz eta glukosa dependente formako glukagoi mailak murriztuz.

## POSOLOGIA ETA ADMINISTRATZEKO ERA<sup>1</sup>

Metforminarekin edo glitazona batekin konbinaturik hartzen denean, dosia 100 mg-koa da eta har daiteke egunean behin bakarrik goizean edo 50 mg-ko bi dositan banaturik. Sulfonilurea batekin konbinatzen denean bildagliptina dosia 50 mg-ra mugatu behar da egunean behin hartuta.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Bere eraginkortasuna eta segurtasuna DM2 zeukaten pazienteekin eginiko hainbat entseu kliniko aleatorizatutan ebaluatu dira. Monoterapiari eta konbinaturik eginiko entseuak daude.

Azterketa guztietan eraginkortasun aldagai nagusia HbA<sub>1c</sub> maila plasmatikoen murrizpena izan zen, erreferentziatzat balio basalak hartuta.

Monoterapiari bildagliptinaren ez du frogatu metformina edo rosigitazona bezain eraginkorra badenik (azken hau protokolo analisian).

Plazeboarekin kontrolaturiko azterketetan, metformina, pioglitazona edo glimepiridarekiko oinarritzko terapiari bildagliptina gehiturik eginduren entseuetan %-0,5etik %-1era bitarteko murrizpena frogatu da gutxi gorabehera HbA<sub>1c</sub>-aren balioan, plazeboarekin alderatuta.

Azterketa bakar bat egin da metforminarekin konbinaturiko terapiari kontrol aktiboarekin (pioglitazona), eta bi konbinazioek ere antzeko eraginkortasuna erakutsi dute. **Ez da egin azterketa konparatiborik metformina + sulfonilureak konbinazioarekin alderatuz, bere segurtasuna eta eraginkortasunagatik konbinazio gomendatuena berau.**

## SEGURTASUNA

### Kontrako erreakzioak (RAM)<sup>3</sup>

Kontrako efektu ohikoenak monoterapiari hauek izan ziren: zorbioak, buruko mina, edema periferikoa, idorria, nasofaringitisa, goi arnas traktuko infekzioak eta artralgia. Oro har, terapia konbinaturiko ohikoenak, beste hauek: dardara, zefalea, zorabioak eta astenia. Gainera, metforminarekin konbinatu zenean, okadak agertu ziren; sulfonilureekin, idorria, nasofaringitisa eta hipogluzemia; eta, pioglitazonarekiko konbinazioan, pisua gehitzea eta edema periferikoa.

Monoterapiari kontrako erreakzio larri ohikoenak nerbio sistemako infekzio eta asaldak izan ziren.

Azterketa preklinikoetako datuek bildagliptinari bihotzaren portaeran efektu kaltegarria ote duen iradokitzen dute. Bildagliptinari gutxiagatasun kardiakoa eta giltzurrun gutxiagatasun moderatu/larria duten pazienteengan eskaintzen duen segurtasuna ez dago behar beste aztertua. Entzima hepatikoen igoerako eta angioedemako hainbat kasu jakinarazi dira.

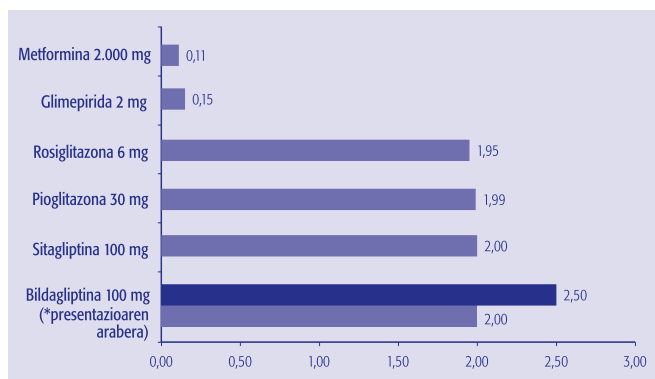
### Erabilpen arreta bereziak<sup>1</sup>

- Ez da erabili behar DM1 daukaten pazienteekin ez eta zetoazidosi diabetikoaren tratamenduan ere.
- Entzima hepatikoen monitorizazioa: transaminasen hainbat igotze kasu erregistratu dira. Baldin normala baino  $\geq 3$  aldiko gehikuntzak irauten badute, eten egin behar da tratamendua.
- Gutxiagatasun kardiakoa: arretaz erabili I/II klasean, ez erabili III/IV klasean.
- Larruazaleko asaldak: larruazaleko balizko anpulu edo ultzeren agerpenaren monitorizazioa gomendatzen da.

### Nola erabili egoera berezietan<sup>1,3</sup>

- Giltzurrun/gibel gutxiagatasuna: ez da gomendatzen giltzurrun gutxiagatasun moderatu/larriari, ez eta gibel gutxiagatasun larriari ere.
- Haurrak: ez da gomendatzen informazio faltagatik.
- Ez da erabili behar haurdunaldian ez eta edoskitzaroan ere.

## KOSTUA (€)/DDD



## TERAPEUTIKAN DAGOKION LEKUA

DM2-aren tratamenduari buruzko azken gomendioek adierazten dutenez<sup>18-20</sup>, neurri ez farmakologikoez huts egiten badute eta monoterapia behar bezain eraginkorra gertatzen ez bada, lehen aukerako tratamendua metformina + sulfonilureak konbinazioa da. Metformina + glitazonak konbinazioa sulfonilureak kontraindikatuak dauden edo toleratzen ez diren kasuetan bakarrik erabili behar litzateke. Gomen-dio hauetan oraindik ez da barne hartzen DPP-4-aren inhibitzaileen papera diabetesaren tratamenduan.

Bildagliptina da dipeptidilpeptidasaren inhibitzaileetako bigarrena (aho bidezko antidiabetiko talde berria); jadanik eskuragarri dago merkatuan eta lehenagotik erabilgarri zegoen sitagliptinari gehitzen zaio. Europan ez da baimendu bere erabilpena ez monoterapiari eta ez intsulinarekin konbinaturik, beraz pentasa liteke sulfonilureekin edo glitazonekin lehiatu beharko duela gaixotasun honen terapia bikoitzean leku bat lortzearren. 2008ko martxoan bildagliptina + metformina elkarteak irizpide positiboa jaso zuen bere erabilpenerako EME-Aren aldetik.

Ez dago azterketa konparatiborik metformina + bildagliptina elkarteak metformina + sulfonilurea elkartearekin alderatzen duenik, gehien gomendatzen dena azken hau bere eraginkortasun eta segurtasunagatik, monoterapiari huts egiten duen kasuan. Halere, metformina + bildagliptina terapia konbinaturik pioglitazona + metformina bezain ona badela frogatu du HbA<sub>1c</sub> mailaren murrizpenerako.

Nahiz eta ez dagoen azterketa konparatiborik merkaturatu diren DPP-4-aren inhibitzaileetako lehenbizikoarekin, sitagliptinarekin, alderatzen duenik, metaanalisia batek adierazten du bildagliptina hura bezain eraginkorra dela, baina ez beste hipogluzemiagarriak bezain eraginkorra monoterapiari<sup>8</sup>. Ez da baimendu intsulinarekin konbinaturik erabiltzea, entseu klinikoetan lortu den onura oso apala izan delako; bestalde, ez da aztertu erabilpena terapia hirukoitzean.

Badago kezka bat maila kardiobaskularrean duen segurtasunari buruz, zehazkiago, bihotzaren portaeran ote duen kontrako efektu bat dela eta, azterketa preklinikoetan sumatu denaren arabera. Gainera, ez da gomendatzen erabilpena III/IV mailako gutxiagatasun kardiakoa duten pazienteentzat. Zentzu horretan, edema periferikoaren intzidentzia bildagliptina + pioglitazona konbinazioarekin altuagoa izan zen pioglitazona monoterapiari erabiltza baina. Datu hauek eta rosigitazonari buruz erabilgarri dagoen segurtasun informazioak<sup>21</sup> arretarik handienaz jokatzea eskatzen dute glitazonekin konbinaturik erabiltzerakoan.

Bestalde, bildagliptinari efektu neutroa dauka pisuan sulfonilureekin edo metforminarekin konbinatzen denean baina gehitu egiten du dosien arabera pioglitazonarekin konbinaturik. **Hipogluzemiaren intzidentziari dagokionez, entseu klinikoetan sulfonilureekin konbinatu zenean bakarrik igo zuen. Kasu honetan bildagliptina 50 mg/egun dosira mugatu behar da.** Era berean, angioedemako kasuak (batez ere IECAekiko tratamenduan zeuden pazienteengan) eta entzima hepatikoen gehikuntzako kasuak deskribatu dira.

Azkenik, kontuan hartuta DPP-4 entzimak substratu kopuru handi batean eragiten duela, datu gehiago jakin behar dira farmako honek epe luzera duen segurtasun profilaz, batez ere sistema inmunitarioan izan ditzakeen ondorioez.

Erreferentzia bibliografiko guztiak erabilgarri daude BILDAGLIPTINAREN EBALUAZIO TXOSTENEAN helbide honetan:  
<http://www.osanet.euskadi.net/eu>