

01/2006

# Rosiglitazona/Metformina

(Avandamet<sup>®</sup>, especialidad de visado)

**Clasificación del potencial terapéutico: Tipo C**  
*Nula o muy pequeña mejora terapéutica.*

## Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente en aquellos que presenten sobrepeso, y no consiguen un control glucémico suficiente con la dosis máxima de metformina oral.

## Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1,2</sup>

La rosiglitazona es un agonista del PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) que pertenece a la clase de las tiazolidindionas. Actúa principalmente reduciendo la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, incrementando la captación y utilización de la glucosa en el tejido adiposo y en el músculo esquelético. La metformina es una biguanida que actúa principalmente sobre el hígado reduciendo la producción de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y glucoegenolisis. También actúa sobre el músculo esquelético incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina y mejorando la utilización de glucosa periférica, además de retrasar la absorción intestinal de glucosa. La rosiglitazona sufre metabolismo hepático y se elimina mayoritariamente por orina. La metformina se excreta inalterada por orina.

## Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis inicial habitual es 2 mg de rosiglitazona más 1000 mg de metformina dos veces al día. La dosis puede incrementarse hasta 4 mg / 2.000 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 8 mg / 2.000 mg. La administración con las comidas puede reducir los efectos adversos gastrointestinales.

## Eficacia clínica

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos realizados con la combinación rosiglitazona+metformina a las dosis en que se presentan en esta asociación a dosis fijas. No obstante, se dispone de un estudio farmacocinético cuyos resultados muestran que es posible su administración

conjunta al no modificarse de forma significativa sus farmacocinéticas<sup>3</sup>.

Se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego en un total de 464 pacientes, en los que se evaluó la eficacia de rosiglitazona (4 y 8 mg/d) cuando se adiciona al tratamiento 2,5 g/día de metformina, en especialidades separadas, frente a metformina 2,5 g/día en monoterapia. Los resultados mostraron una mayor eficacia de la combinación en cuanto a la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) y de la glucemia basal<sup>4,5</sup>. No obstante, la significación estadística de los resultados no siempre se especifica adecuadamente. También se dispone del análisis conjunto de los datos de dos estudios doble ciego, con diseño similar a los anteriores, realizados en 550 pacientes clasificados según su peso. En los que se observó una superioridad significativa de la combinación de ambos medicamentos frente a metformina sola, especialmente en el grupo de los pacientes obesos<sup>6</sup>.

La dosis de metformina utilizada en los ensayos clínicos es 2.500 mg y la máxima dosis de metformina que se recomienda con la nueva formulación es de 2.000 mg. Por tanto, los resultados de eficacia de los ensayos no pueden ser extrapolados a esta formulación.

## Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos realizados con rosiglitazona más metformina son: anemia, hipoglucemia y trastornos digestivos. Con menos frecuencia se ha observado hiperlipemia, hipercolesterolemia, edema y aumento de peso<sup>1,4,5</sup>. En tres ensayos clínicos no publicados (797 pacientes), pero incluidos en el informe de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento, la incidencia de los efectos adversos más frecuentemente notificados fue mayor en el grupo tratado con rosiglitazona y metformina que en el grupo tratado con metformina en monoterapia: anemia (8,5% frente a 2,3%), edema (4,8% frente a 3,8%), hipoglucemia (2,1% frente a 1,5%) e incremento de peso (1,6% frente a 0%)<sup>2</sup>.

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Entre las reacciones adversas asociadas al tratamiento con metformina descritas con mayor frecuencia, se encuentran náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito, que suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Con menor frecuencia se han descrito alteraciones del gusto y, muy raramente, casos de acidosis láctica, reducción en la absorción de la vitamina B12 y reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria. También se han observado casos aislados de alteración de pruebas hepáticas o hepatitis, que se resuelven tras la suspensión del tratamiento<sup>7</sup>.

En cuanto al tratamiento con rosiglitazona en monoterapia, los efectos adversos más frecuentemente descritos han sido anemia e hipercolesterolemia. Con menor frecuencia se ha observado hiperlipidemia, aumento del peso y del apetito, parestesias, flatulencia y glucosuria<sup>8,9</sup>.

### Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

La rosiglitazona/metformina está contraindicada en: hipersensibilidad a rosiglitazona, metformina o cualquiera de los excipientes de la formulación; insuficiencia cardíaca; enfermedades crónicas o agudas que pueden causar hipoxia tisular (insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock...); insuficiencia hepática; intoxicación alcohólica, alcoholismo; cetoacidosis diabética o pre-coma diabético; insuficiencia renal o condiciones agudas que puedan alterar la función renal (deshidratación, infección grave...); lactancia y embarazo.

No debe administrarse junto con insulina, ya que se ha observado una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se administra rosiglitazona junto con insulina.

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz) que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada. Otros factores de riesgo asociado son: diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia.

Como la metformina se elimina por el riñón, deben determinarse los niveles de creatinina en suero antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse de forma regular.

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular con rosiglitazona. Por tanto, se debe comprobar el nivel de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento.

La rosiglitazona puede causar retención de líquidos, lo que podría desencadenar insuficiencia cardíaca. Esto podría ser más frecuente en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento con AINE.

Debe interrumpirse el tratamiento (48 h antes) en caso de cirugía con anestesia general y antes de la administración de contrastes yodados y no debe reanudarse hasta pasadas 48 h.

Como consecuencia de la mejora de la sensibilidad a la insulina, se puede producir reanudación de la ovulación en pacientes con anovulación debida a resistencia a la insulina, con el riesgo consiguiente de embarazo.

### Interacciones<sup>1</sup>

El alcohol puede incrementar el riesgo de acidosis láctica. La rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, su administración junto al gemfibrozilo, un inhibidor de este enzima, incrementó sus niveles plasmáticos. La administración junto a rifampicina (inductor del CYP2C8)

dio lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de la rosiglitazona. No puede descartarse que con otros inductores enzimáticos ocurra lo mismo.

### Conclusión

La rosiglitazona+metformina es la primera asociación de anti-diabéticos orales a dosis fijas comercializada. La administración de metformina constituye el tratamiento de primera elección para la DM2 en los pacientes que presentan sobrepeso u obesidad<sup>2,10,11,12,13</sup>. Cuando la monoterapia con metformina resulta insuficiente para un adecuado control de la glucemia, las guías actuales proponen añadir un segundo fármaco de administración oral, siendo la combinación metformina+sulfonilurea la que cuenta con más experiencia y se considera la alternativa de elección<sup>11</sup>. La asociación de una glitazona+metformina es considerada, por algunas guías, como una alternativa terapéutica en caso de intolerancia o contraindicación a las sulfonilureas. Además, consideran esta asociación el tratamiento de elección en el caso de pacientes con sobrepeso u obesidad, aunque esta recomendación no está avalada por datos comparativos frente al tratamiento combinado metformina+sulfonilurea<sup>11,14</sup>.

Con la presentación de metformina comercializada, comprimidos 850 mg, es difícil el cambio a una dosis equivalente de metformina con el preparado combinado. Si al paciente que está con dosis máximas de metformina (2.550 mg/día) y se le añade rosiglitazona (4-8 mg/día), cuando queramos pasarle al preparado combinado siempre estaremos reduciendo la dosis de metformina un 22% y por tanto la eficacia podría disminuir.

### Bibliografía

1. Ficha Técnica de Avandamet®. Laboratorio SmithKline Beecham.
2. Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Avandamet®. Rosiglitazona/Metformina (DCI); EMEA 2005; CPMP/4230/03.
3. Di Cicco RA et al. J Clin Pharmacol 2000; 40(11): 1280-5.
4. Fonseca V et al. JAMA 2000; 283(13): 1695-702.
5. Gómez FJ et al. Diabetes Metab Res Rev 2002;18 (2):127-34.
6. Jones TA et al. Diabet Obes Metab 2003; 5(3): 163-70.
7. Ficha Técnica de Dianben®. Laboratorio Merck Santé S.A.S.
8. Rosiglitazona. Ficha de Evaluación Terapéutica nº 4/2001. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
9. Ficha Técnica Avandia®. Laboratorio SmithKline Beecham SA.
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854-64.
11. Franch J et al. Av Diabetol 2004; 20(2): 77-112. [Disponible URL: [http://www.sediabetes.org/av\\_diabet/04\\_vol\\_20\\_n2.pdf](http://www.sediabetes.org/av_diabet/04_vol_20_n2.pdf)]. [consultado el 29-09-05]
12. The Royal College of General Practitioners Effective Clinical Practice Unit, University of Sheffield. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes. [Disponible en: [http://www.nice.org.uk/pdf/NICE\\_full\\_blood\\_glucose.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf)] [Consultada el 28-09-05]
13. Management of diabetes mellitus, type 2. [Disponible en URL: <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=182>] [consultado el 29-09-05]
14. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal 63 Guidance on the use of Glitazones for the treatment of type 2. diabetes. Disponible URL: [http://www.nice.org.uk/pdf/TA63\\_Glitazones\\_Review\\_Guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/TA63_Glitazones_Review_Guidance.pdf). [Consultada el 28-09-05]

### Especialidades comercializadas con rosiglitazona/metformina

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Avandamet <sup>®*</sup>	1 mg / 500 mg 112 comp	40,62 €
	2 mg / 500 mg 112 comp	60,54 €
	2 mg / 1000 mg 56 comp	40,62 €
	4 mg / 1000 mg 56 comp	60,54 €

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS (mg)	COSTE T° DÍA
Rosiglitazona/Metformina (Avandamet <sup>®</sup> )	4/2.000	1,45 €
Rosiglitazona + Metformina	4/2.000	1,46 €
Pioglitazona + Metformina	15/2.000	1,43 €

\* Necesita visado para su dispensación.



#### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010