

ROSIGLITAZONA+METFORMINA

NO APORTA NADA NUEVO

Fecha de elaboración: octubre 2005

Nueva asociación

Marca registrada (Laboratorio): Avandamet® (SmithKline Beecham)

Fecha autorización (procedimiento): octubre 2003 (centralizado)

Grupo Terapéutico: A10BD03. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Coste tratamiento/día comparativo:

Principio activo	Coste diario en euros
------------------------	-----------------------

Rosiglitazona/Metformina.....	1,88
-------------------------------	------

Rosiglitazona+Metformina.....	2,06
-------------------------------	------

Pioglitazona+Metformina.....	2,36
------------------------------	------

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

Resumen:

- La asociación a dosis fijas de maleato de rosiglitazona con hidrocloreuro de metformina, ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en aquellos que presenten sobrepeso, y no consiguen un control glucémico suficiente con la dosis máxima de metformina oral.
- No se han publicado ensayos clínicos realizados con la asociación a dosis fijas. Dos ensayos clínicos randomizados, multicéntricos, en los que se evaluó la eficacia de rosiglitazona adicionada al tratamiento con metformina en especialidades separadas, frente a metformina en monoterapia, mostraron mayor eficacia de la combinación en la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada y de la glucemia basal. En el análisis conjunto de los datos de otros dos estudios a doble ciego, se observó una superioridad significativa de la combinación frente a metformina, especialmente en pacientes obesos.
- Los efectos adversos más frecuentemente descritos en los ensayos clínicos son: anemia, hipoglucemia y trastornos digestivos; con menos frecuencia se ha observado hiperlipemia, hipercolesterolemia, edema y aumento de peso. Asociada a la administración de metformina se han descrito casos aislados de acidosis láctica; mientras que el efecto adverso más destacable asociado a los tratamientos con glitazonas es la retención de líquidos, pudiendo agravar o desencadenar una insuficiencia cardiaca.
- Las guías basadas en la evidencia disponibles para la DM2 recomiendan la terapia combinada con glitazona+metformina como alternativa a metformina+sulfonilurea cuando ésta no se tolera o está contraindicada. Algunas guías también la proponen como opción en el caso de pacientes con sobrepeso u obesidad que no controlan adecuadamente la glucemia con metformina en monoterapia.
- La asociación de rosiglitazona+metformina a dosis fijas podría suponer ventajas potenciales en cuanto a la simplificación del tratamiento y la mejora del cumplimiento. No obstante, se precisan estudios que muestren una mejoría en la adherencia al tratamiento. Adicionalmente, la pérdida de flexibilidad en la dosificación de la asociación puede suponer una importante desventaja en la práctica clínica diaria.

Qué es: La asociación a dosis fijas de maleato de rosiglitazona (RSG), fármaco perteneciente al grupo de las tiazolidindionas, con hidrocloreto de metformina (MET), ha sido autorizada para el 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 MET oral (1).

Cómo actúa: RSG 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 músculo esquelético. MET es una biguanida con efectos antidiabéticos que actúa principalmente sobre el hígado reduciendo la producción de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y glucogenólisis, 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 (1,2).

Eficacia: Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos realizados con la combinación RSG+MET a las dosis en que se presentan en esta asociación a dosis fijas, no obstante se dispone de un estudio farmacocinético cuyos resultados muestran la seguridad de su administración conjunta (3).

Se han publicado dos ensayos clínicos randomizados, multicéntricos, realizados a doble ciego en un total de 464 pacientes, en los que se evaluó la eficacia de RSG (4 y 8 mg/d) cuando se adiciona al tratamiento con 2.5g/día de MET en especialidades separadas, frente a MET 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_{1c}), y de la glucemia basal (4,5); 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 a doble ciego, con diseño similar a los anteriores, realizados en 550 pacientes clasificados según su peso (normopeso, sobrepeso y obesos); en los que se observó una superioridad significativa de la combinación de ambos medicamentos frente a MET sola, especialmente en el grupo de los pacientes obesos (6).

Seguridad: Los efectos adversos más frecuentemente descritos en los ensayos clínicos realizados con RSG+MET son: anemia, hipoglucemia y trastornos digestivos; con menos frecuencia se ha observado: hiperlipemia, hipercolesterolemia, edema y aumento de peso (1,4,5). En tres ensayos clínicos no publicados (797 pacientes), pero incluidos en el informe de evaluación de la European Medicines Agency, la incidencia de los efectos adversos más frecuentemente notificados fue mayor en el grupo tratado con RSG+MET que en el grupo tratado con MET en monoterapia: anemia (8,5% vs 2,3%), edema (4,8% vs 3,5%), hipoglucemia (2,1% vs 1,5%), e incremento de peso (1,6% vs 0%) (2)

Entre las reacciones adversas asociadas al tratamiento con MET 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 (7).

El efecto adverso más destacable que se ha observado asociado a la utilización de glitazonas es la retención de líquidos, que puede provocar aumento de peso, edemas, anemia por hemodilución; así como, agravar o desencadenar una insuficiencia cardíaca (1,8-10). La glitazonas también pueden alterar el perfil lipídico, observándose que RSG aumenta el colesterol total, sin alterar el

índice LDH/HDL; mientras que pioglitazona aumenta sólo la fracción HDL, reduciendo los triglicéridos (9).

En relación al tratamiento con RSG en monoterapia, los efectos adversos más frecuentemente descritos ($\geq 1/100$) han sido anemia e hipercolesterolemia; así mismo, aunque con menor frecuencia ($\geq 1/1000$) se ha observado: hiperlipidemia, aumento del peso y del apetito, parestesias, flatulencia y glucosuria (8,11).

Otras alternativas: Hasta el momento en España, se encontraban disponibles MET, RSG y pioglitazona en especialidades separadas, no disponiéndose de ninguna asociación de antidiabéticos orales a dosis fijas (12).

La administración de MET constituye el tratamiento de primera elección para la DM2 en los pacientes que presentan sobrepeso u obesidad (2,13-17). Cuando la monoterapia con MET resulta insuficiente para un adecuado control de la glucemia, las guías disponibles proponen añadir un segundo fármaco de administración oral, siendo la combinación MET+sulfonilurea la que cuenta con más experiencia, y considerándose la alternativa de elección (14). La asociación de una glitazona+MET es considerada, por algunas guías como una alternativa terapéutica en caso de intolerancia o contraindicación de las sulfonilureas, y como 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 MET+sulfonilureas (14,18).

Lugar en terapéutica: RSG/MET es la primera asociación de antidiabéticos orales a dosis fijas disponible en nuestro país (12), y podría suponer ventajas potenciales en cuanto a la simplificación del tratamiento y la mejora del cumplimiento frente a la administración de sus componentes por separado, en los pacientes en que esta asociación está indicada. No obstante, hasta la fecha no se dispone de evidencias que demuestren una mejoría significativa en la adherencia al tratamiento, disponiéndose tan solo de un estudio retrospectivo, no aleatorizado, y en el que se evalúa una variable de dudosa relación con el cumplimiento (19). Adicionalmente, la pérdida de flexibilidad en la dosificación puede suponer una importante desventaja (19,20).

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. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. J Clin Pharmacol 2000; 40(11): 1280-5.
- 4- Fonseca V et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial JAMA 2000; 283(13): 1695-702.
- 5- Gómez FJ et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002;18 (2):127-34.
- 6- Jones TA et al. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. Diabet Obes Metab 2003; 5(3): 163-70.
- 7- Ficha Técnica de Dianben®. Laboratorio Merck Santé S.A.S.
- 8- Rosiglitazona (DCI). Ficha Noved Ter 2001; (4).

- 9- Pioglitazone (Actos®), rosiglitazone (Avandia®), rosiglitazone+metformine (Avandamet®). Glitazone+antidiabético oral: des associations encore trop peu évaluées. Rev Prescr 2005; 25(260): 245-53.
- 10- Papel de las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) en el tratamiento de DM2: puesta al día. Bol Ter Andal 2004; 20(4): 13-5.
- 11- Ficha Técnica Avandia®. Laboratorio SmithKline Beecham SA.
- 12- BOT- Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2005 julio.
- 13- 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.
- 14- Franch J et al. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento revisado por la SED y por el Grupo de Diabetes de SEMFYC. Av Diabetol 2004; 20(2): 77-112. [Disponible URL: http://www.sediabetes.org/av_diabet/04_vol_20_n2.pdf]. [consultado el 29-09-05]
- 15- 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] [Consultada el 28-09-05]
- 16- 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]
- 17- Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento. Bol Ter Andal Monogr 1999; (15).
- 18- 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. [Consultada el 28-09-05]
- 19- Vanderpoel DR et al. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. Clin Ther 2004; 26(12): 2066-75.
- 20- Mooradian AD. Towards single-tablet therapy for type 2 diabetes mellitus. Rationale and recent developments. Treat Endocrinol 2004; 3(5): 279-87.

. Este informe ha sido revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud y la calificación ha sido asignada conjuntamente con los CENM de Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco”.

. La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.