

# NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.euskadi.net/sanidad>

N.º 84 - 2004

## PIOGLITAZONA en MONOTERAPIA evaluación de nueva indicación

### Nombre Comercial y presentaciones:

ACTOS® (Lilly)  
15 mg 28 comp (42,27 €)  
15 mg 56 comp (84,52 €)  
30 mg 28 comp (64,64 €)  
30 mg 56 comp (127,80 €)

### Excipientes de declaración obligatoria:

----

### Condiciones de dispensación:

Con receta médica. Visado de inspección.  
Prescripción inicial por especialista en endocrinología o médico general.

Fecha de evaluación: Abril 2004

Fecha inclusión de nueva indicación: Enero 2004

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO APORTA NADA NUEVO**



La nueva especialidad farmacéutica no aporta ventajas frente a otras especialidades disponibles en el mercado.

Una vez realizada la evaluación de **PIOGLITAZONA en MONOTERAPIA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**Continuar utilizando el tratamiento considerado actualmente de elección (metformina o sulfonilureas) ya que pioglitazona no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad ni coste.**

Pioglitazona es un antidiabético oral ya comercializado (ver ficha nº 68/2002) que tiene autorizada una nueva indicación, como monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio para los que metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

En el único ensayo comparativo con metformina, antidiabético oral de primera elección para pacientes con DM tipo 2, **pioglitazona a dosis altas (dosis media 41,5 mg) ha demostrado una eficacia similar** en su efecto de reducir los niveles de hemoglobina glicosilada. No existen publicados ensayos comparativos frente a sulfonilureas.

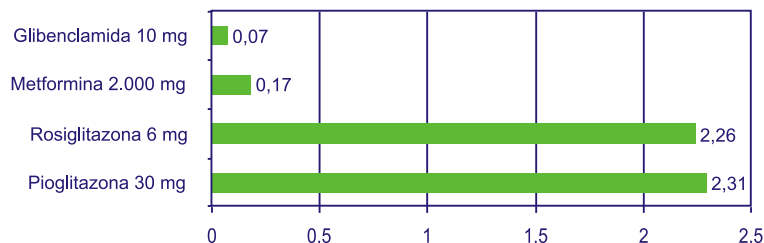
Por el momento se desconoce su efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia en las complicaciones micro y macrovasculares, y el impacto en la calidad de vida y la mortalidad. Hay que tener en cuenta que metformina ha demostrado reducir las complicaciones micro y macrovasculares y la mortalidad en pacientes diabéticos obesos, y que las sulfonilureas han demostrado reducir las complicaciones microvasculares. **Por ello, parece razonable continuar utilizando metformina y sulfonilureas en monoterapia para el tratamiento de la DM tipo 2, ya que pioglitazona no presenta ventajas sobre ellas.**

Es de gran importancia la notificación, a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, de las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

### Posibilidades de calificación:

Interesante	★★★
Aporta algo	★★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

### COSTE /DDD(€)



## INDICACIONES APROBADAS

- Como monoterapia oral en pacientes con DM tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Como terapia combinada oral en pacientes con DM tipo 2 con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada en monoterapia oral con metformina o sulfonilurea:
  - en combinación con metformina particularmente en pacientes con sobrepeso,
  - en combinación con una sulfonilurea sólo en pacientes que presentan intolerancia a la metformina o para los que la metformina está contraindicada.

Está **contraindicado** su uso en fallo cardíaco o historial de fallo cardíaco (NYHA, grado I a IV) y en insuficiencia hepática. También está contraindicado su uso en combinación con insulina.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Pioglitazona (PIO) actúa disminuyendo la resistencia a la insulina. Parece que ejerce su acción al activar el receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma, produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético. PIO reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina. Su actividad depende de la presencia de insulina.

## FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones plasmáticas máximas de PIO se alcanzan a las dos horas. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La concentración estable se alcanza tras 4 a 7 días de tratamiento. PIO se une a proteínas plasmáticas (>99%). Se metaboliza principalmente en el hígado por medio del citocromo P450. Se elimina en heces y orina. La semivida de PIO inalterada es de 5 a 6 horas y la del total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

PIO se administra por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. **Dosis en adultos:** puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

## EFICACIA CLÍNICA

PIO en monoterapia reduce los niveles de HbA<sub>1c</sub> con respecto a placebo. PIO se muestra menos eficaz en el subgrupo de pacientes previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales. Asimismo se muestra más eficaz reduciendo la HbA<sub>1c</sub> en aquellos pacientes con valores iniciales de HbA<sub>1c</sub> intermedios o altos (7-9,8%), mientras que en los pacientes con valores bajos (HbA<sub>1c</sub> <7%) no consigue reducir significativamente los niveles.

En cuanto al perfil lipídico, PIO produce un aumento de los niveles de c-HDL frente a placebo, así como una reducción de los niveles de TG, sin aumento significativo de c-LDL.

Por otra parte, PIO demuestra no ser inferior a metformina en su efecto de reducir los niveles de HbA<sub>1c</sub>. No obstante, hay que tener en cuenta que la eficacia no inferior respecto a metformina se da con dosis altas de PIO (dosis media de 41,5 mg).

Los resultados de los ensayos evaluados sólo son aplicables a sujetos con sobrepeso.

No existen ensayos comparativos en monoterapia frente a rosiglitazona, ni ensayos publicados frente a sulfonilureas, ni estudios que valoren el efecto de PIO sobre la morbi-mortalidad diabética.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM)

En la ficha técnica, los efectos adversos más comunes descritos en monoterapia son:

- frecuentes (1-10%): anomalías de la visión, infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de peso, hipoestesia.
- poco frecuentes (0,1-1%): sinusitis, insomnio.

Los datos de los ECA publicados con PIO en monoterapia también muestran edema de extremidades inferiores y artralgia.

Los casos de edema generalmente fueron leves o moderados. Parece ser un efecto dosis-dependiente, que ocurre más frecuentemente cuando PIO se utiliza en terapia combinada.

En los ensayos publicados, PIO en monoterapia se asoció con un aumento significativo de **peso**, tanto frente a placebo como frente a metformina.

No hay evidencia de que PIO cause toxicidad hepática con la información procedente de los ensayos clínicos. No obstante, después de la comercialización se han notificado casos aislados de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular.

### Advertencias y precauciones

- No se dispone de experiencia clínica con PIO en combinación triple con otros antidiabéticos orales, ni en pacientes menores de 18 años.
- Se deben controlar los signos y síntomas de fallo cardíaco.
- No se debe utilizar PIO en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática. Una vez iniciado el tratamiento, **se recomienda monitorizar cada dos meses los enzimas hepáticos durante los primeros 12 meses, y después, periódicamente**. Si durante el tratamiento los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe repetir la analítica, y si la elevación se mantiene, el tratamiento debe suspenderse.

- Se debe controlar cuidadosamente el peso.
- El uso concomitante de AINE y PIO puede aumentar el riesgo de edema.

- El tratamiento con PIO en mujeres con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación, por lo que se las debe avisar del riesgo de embarazo.

### Utilización en situaciones especiales

- No se debe administrar PIO durante el embarazo ni la lactancia.
- No es necesario hacer ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni en insuficiencia renal.
- No se dispone de experiencia clínica con PIO en pacientes menores de 18 años.
- No se dispone de experiencia clínica con PIO en pacientes dializados.

### Interacciones

Según la ficha técnica, PIO no afecta al metabolismo de digoxina, warfarina, metformina ni sulfonilureas y no es esperable que se produzcan interacciones con anticonceptivos orales, ciclosporinas, antagonistas del calcio o estatinas.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Pioglitazona no parece aportar ventajas en cuanto a eficacia frente a sulfonilureas y metformina. En el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, se considera que, en caso de intolerancia o contraindicación de metformina, antidiabético oral de primera elección para pacientes con DM tipo 2, la alternativa sería una sulfonilurea, y, si tanto metformina como sulfonilureas no son toleradas o están contraindicadas, se consideraría como alternativa de segunda línea una glitazona.

### Comité de Redacción:

Iñigo Aizpurua, Elena Alustiza, Julia Fernández, Susana Fernández, Josu Ibarra, Nekane Jaijo, Itsasne Lekue, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquegui, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de todos los interesados en: <http://www.euskadi.net/sanidad>. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.