

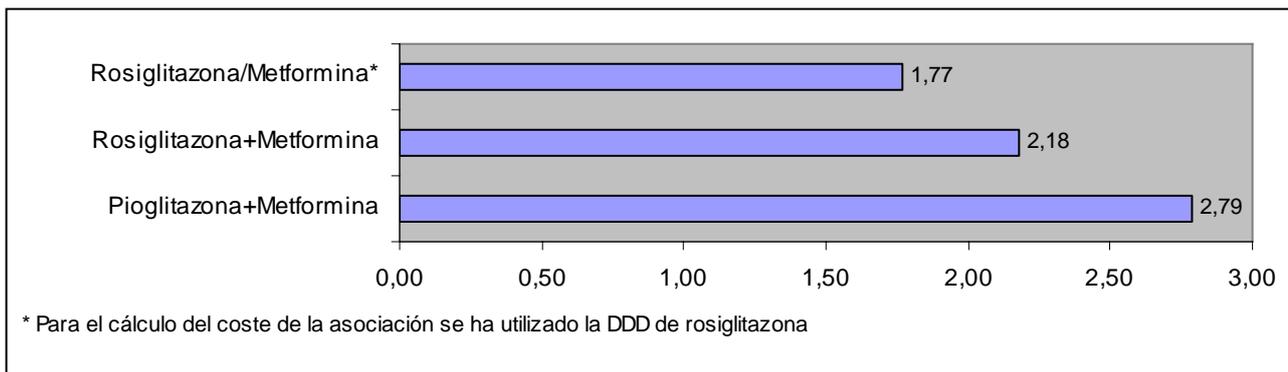
INFORME DE EVALUACIÓN

ROSIGLITAZONA+METFORMINA (DCI) NO APORTA NADA NUEVO

Principio activo:	ROSIGLITAZONA+METFORMINA	
Nombre Comercial y presentaciones:	AVANDAMET® (SmithKline Beecham)	
	4 mg/1.000 mg 56 comp	60,54 €
	2 mg/1.000 mg 56 comp	40,62 €
	2 mg/500 mg 112 comp	60,54 €
	1 mg/500 mg 112 comp	40,62 €
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa	
Condiciones de dispensación:	Con receta médica	
Fecha de evaluación:	Octubre 2005	
Fecha de comercialización:	Noviembre 2004	
Procedimiento de autorización:	Centralizado	

Grupo Terapéutico: A10BD03. COMBINACIONES DE FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

COSTE/DDD (€):



Resumen:

La asociación a dosis fijas de maleato de rosiglitazona con hidrocloreto de metformina ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en aquéllos que presenten sobrepeso, y no consiguen un control glucémico suficiente con la dosis tolerada máxima de metformina oral.

No se han publicado ensayos clínicos realizados con la asociación a dosis fijas para demostrar mejora de la eficacia. Únicamente existe un estudio retrospectivo no aleatorizado que trata de demostrar mejora de adherencia pero evalúa una variable de dudosa relación con el cumplimiento.

Las guías disponibles para la DM2 basadas en la evidencia recomiendan la terapia combinada con glicazona+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 bien diseñados 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.

Indicaciones aprobadas:

La asociación a dosis fijas de maleato de rosiglitazona (RSG), fármaco perteneciente al grupo de las tiazolidindionas, con hidroclicloruro de metformina (MET), ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente en aquéllos que presenten sobrepeso, y no consiguen un control glucémico suficiente con la dosis tolerada máxima de MET oral¹.

Mecanismo de acción:

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 glucogenolisis, 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}.

Posología¹:

La dosis inicial habitual de rosiglitazona/metformina (RSG/MET) es 4 mg de rosiglitazona más 2.000 mg de hidroclicloruro de metformina diarios (administrados como un comprimido de 2 mg/1.000 mg dos veces al día).

La dosis de RSG puede incrementarse a 8 mg/día después de 8 semanas si se requiere un control glucémico mayor. La dosis diaria recomendada máxima es 8 mg/2.000 mg (esta dosificación se alcanza con un comprimido de 4 mg/1.000 mg dos veces al día).

Puede considerarse un ajuste de la dosis con RSG (añadida a la dosis óptima de MET) antes de que el paciente cambie el tratamiento a RSG/MET.

La toma de RSG/MET con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con MET.

Farmacocinética¹:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características de absorción de rosiglitazona y metformina de los comprimidos de RSG/MET, y las obtenidas de los comprimidos de maleato de rosiglitazona y de los comprimidos de hidroclicloruro de metformina, respectivamente.

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre el AUC de rosiglitazona o de metformina cuando se administra RSG/MET a voluntarios sanos. Con la administración de alimento, el valor de C_{max} fue más bajo (22% rosiglitazona y 15% metformina) y hubo retraso en el valor de t_{max} (aprox. 1,5 h rosiglitazona y 0,5 h metformina). Este efecto de la ingesta de alimentos no se considera clínicamente significativo.

Datos de eficacia:

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos realizados con la combinación rosiglitazona + metformina (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 conjunta³.

Se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados 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 2,5 g/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 obesos⁶.

Datos de 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 tratamiento⁷.

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}. 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 ($\geq 1/1.000$) se ha observado: hiperlipidemia, aumento del peso y del apetito, parestesias, flatulencia y glucosuria^{10,11}.

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 fijas¹².

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 elección¹⁴.

La asociación de una glitazona+MET es considerada, por algunas guías como una alternativa terapéutica en caso de intolerancia o contraindicación de las sulfonilureas. Estas mismas guías la consideran también 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 metformina+sulfonilurea^{14,18}.

Lugar en terapéutica:

RSG/MET es la primera asociación de antidiabéticos orales a dosis fijas disponible en nuestro país¹², 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 cumplimiento¹⁹. Adicionalmente, la pérdida de flexibilidad en la dosificación puede suponer una importante desventaja^{19,20} en la práctica clínica. Por lo que recomendamos cuando sea necesario su uso, seguir utilizando RSG + MET por separado a pesar de que la asociación RSG/MET tenga un coste ligeramente inferior.

Bibliografía:

1. Ficha Técnica de Avandamet®. Laboratorio SmithKline Beecham plc.
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. *Journal of clinical pharmacology*. 2000; 40(11): 1.280-5.
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): 1.695-702.
5. Gomez Pérez et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002; 18:127.
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 évalués. 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 S.A.
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 Nadal 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>] [consultada 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 D R 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.

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.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, Euskadi, Navarra y Aragón.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.