

Pioglitazona (DCI)/Metformina (DCI)



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Pioglitazona (DCI)/Metformina (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Competact® (Lilly)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
A10BD05 - Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales	
COSTE TRATAMIENTO DÍA/COMPARATIVO	
-Principio Activo	Coste diario en euros
Pioglitazona/Metformina	2,14 €
Pioglitazona+Metformina	2,14 €
Rosiglitazona/Metformina	3,20 €
Rosiglitazona+Metformina	1,96 €
Gliclazida+Metformina	0,52 €
Glimepirida+Metformina	0,25 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- La asociación a dosis fijas de pioglitazona con metformina (PI/ME) ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en los pacientes que no consiguen un control suficiente con ME en monoterapia a dosis máxima.
- En todos los estudios disponibles –dos farmacocinéticos de bioequivalencia y cinco ensayos clínicos– se ha evaluado la administración de sus componentes por separado (PI+ME) en lugar de la asociación a dosis fijas que se ha comercializado.
- En los estudios clínicos realizados el tratamiento con PI+ME ha mostrado no ser inferior a las sulfonilureas+ME o rosiglitazona+ME en cuanto a su eficacia sobre el control glucémico, en términos de reducción de la hemoglobina glicosilada.
- Con relación a su seguridad, el tratamiento con PI+ME se ha asociado con mayor frecuencia a casos de insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema. Asimismo, se ha puesto de manifiesto un aumento del riesgo de fractura asociado a los tratamientos con pioglitazona.
- La nueva asociación presenta la ventaja potencial de mejorar el cumplimiento (un solo comprimido por toma, en lugar de dos), sin que se disponga de estudios que lo avalen. A la vista de la información disponible, no parece que la asociación PI/ME suponga un avance terapéutico con respecto a las alternativas previamente disponibles.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

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.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es

QUÉ ES

La asociación a dosis fijas de pioglitazona y metformina (PI/ME) está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente en los que presentan sobrepeso y no consiguen un control glucémico adecuado tras recibir tratamiento con la dosis máxima oral de ME en monoterapia (1).

CÓMO ACTÚA

Combina dos mecanismos antidiabéticos diferentes: ME es una biguanida que actúa reduciendo la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis); mientras que, PI es una tiazolidindiona (glitazona) que ejerce su acción reduciendo la capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa por la grasa corporal y el tejido muscular, disminuyendo la resistencia a la insulina (1,2).

Dos estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos muestran que la asociación PI/ME es bioequivalente a la administración de PI y ME por separado (PI+ME) (1,3).

EFICACIA

En los ensayos clínicos disponibles se estudiaron PI+ME administrados por separado, administrándose dosis variables de ME, no siempre especificadas (4); mientras que PI se administró tanto a dosis fijas (2,5,6), como variables (15-45 mg/día) (7,8).

Frente a ME, PI+ME ha mostrado ser más eficaz para reducir la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) (5), mostrándose la combinación de PI+ME más eficaz con la dosis de 45 mg de PI (2).

En los ensayos clínicos comparativos frente a otras combinaciones de antidiabéticos, en términos de mejor control glucémico (reducción de la HbA_{1c}), PI+ME ha mostrado ser no inferior a gliclazida+ME (7,9,10); glimepirida+ME (8); y rosiglitazona+ME (6).

SEGURIDAD

En los ensayos clínicos la combinación de PI+ME se ha asociado frecuentemente con la aparición de anemia, anomalías de la visión (edema macular), aumento de peso, artralgia, cefalea, hematuria y disfunción eréctil (1).

El tratamiento con ME produce con frecuencia trastornos gastrointestinales y alteracio-

nes del gusto y, muy raramente, reacciones cutáneas, disminución de la absorción y niveles séricos de vitamina B₁₂ y acidosis láctica. Se han notificado casos de alteraciones de la función hepática o hepatitis, que remiten al interrumpir su administración. En cuanto a la PI, puede ocasionar infección de las vías respiratorias superiores, hipoestesia, aumento de peso, sinusitis e insomnio. Se ha observado que PI, y en general las glitazonas, se asocian a una mayor tasa de fracturas en mujeres en las porciones distales de miembros superiores e inferiores (1,3,11).

De acuerdo con los resultados de una revisión *Cochrane* el riesgo relativo de aparición de edema asociado a PI es casi el triple que con otros tratamientos (3). También se ha observado un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca grave en los pacientes tratados con PI (12). Los resultados de varios meta-análisis muestran que el riesgo de infarto de miocardio aumenta con rosiglitazona y disminuye con PI (11).

OTRAS ALTERNATIVAS

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio físico– son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las recomendaciones de tratamiento de la DM2 recomiendan ME en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen utilizar como alternativa el tratamiento con sulfonilurea+ME, reservando glitazona+ME para los casos de contraindicación o intolerancia a sulfonilureas (13).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Competact® (pioglitazona/metformina). Laboratorios Lilly. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 2- Ritchter B et al. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión *Cochrane* traducida). En: La Biblioteca *Cochrane* Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The *Cochrane* Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 3- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Competact. EMEA H/C/655; (Rev. 3), 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/index1.htm>
- 4- Deeks ED et al. Pioglitazona/Metformin. *Drugs* 2006; 66(14): 1863-80.
- 5- Einhorn D et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *The Pioglitazone 027 Study Group. Clin Ther* 2000; 22(12): 1395-409.
- 6- Derosa G et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(4): 375-83.
- 7- Charbonnel B et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on

pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1093-104.

8- Umpierrez G et al. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 751-9.

9- Matthews DR et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(2): 167-74.

10- Betteridge DJ et al. Long-term effects on lipids and lipoproteins of pioglitazone versus gliclazide addition to metformin and pioglitazone versus metformin addition to sulphonylurea in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(12): 2477-81.

11- Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51(1): 8-11.

12- Lincoff AM et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298(10): 1180-8.

13- Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina? *Bol Ter Andal* 2009; 25(2): 5-8.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los resultados de los estudios de eficacia realizados con PI+ME muestran una eficacia sobre el control glucémico similar a la observada con sulfonilurea+ME o rosiglitazona+ME. El tratamiento con PI+ME puede originar insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema con mayor frecuencia que la observada con otras asociaciones: sulfonilureas+ME.

No se dispone de evidencias que apoyen la supuesta mejora del cumplimiento asociada a reducir el número de comprimidos en cada toma; adicionalmente, el coste del tratamiento es igual al de sus componentes por separado.

Considerando la información disponible, no parece que la comercialización de la nueva asociación PI/ME suponga un avance terapéutico respecto a las alternativas previamente disponibles.