



GLIMEPIRIDA (DCI)/ PIOGLITAZONA (DCI)

Calificación(*): NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Fecha de evaluación: junio 2011

Nueva asociación

Marca registrada (Laboratorio/s): Tandemact® (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd)

Presentación/es: 28 comprimidos (2 mg glimepirida/30 mg pioglitazona)
28 comprimidos (4 mg glimepirida/30 mg pioglitazona)

Fecha autorización (procedimiento): septiembre 2009 (centralizado)

Fecha comercialización: julio 2010

Grupo Terapéutico: A10BD. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

Coste tratamiento/día comparativo

Principio activo	Coste diario en euros
Glimepirida/Pioglitazona	2,12
Glimepirida+Pioglitazona ^(a)	2,15

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

(^a) Administración conjunta en diferentes preparados

Resumen

- La nueva asociación a dosis fijas glimepirida/pioglitazona (GL/PI) está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que sufren intolerancia o contraindicación a metformina (ME), y están ya en tratamiento con una combinación de GL y PI.
- No se dispone de estudios clínicos realizados con la asociación GL/PI, ni con GL+PI (administrados en comprimidos separados), la EMA empleó para su evaluación las evidencias disponibles de GL y de PI, y tres estudios farmacocinéticos de bioequivalencia no publicados, realizados con GL/PI.
- El tratamiento con GL y PI administrados de forma concomitante parece ser bien tolerado, no observándose efectos adversos diferentes a los esperados según el perfil de seguridad de GL y PI. Queda por establecerse definitivamente la seguridad cardiovascular de PI. Se están evaluando los datos disponibles sobre el posible incremento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes tratados a largo plazo con PI.
- La asociación GL/PI a dosis fijas podría mejorar el cumplimiento del tratamiento, si bien, dificulta el ajuste de la dosis.
- Considerando la información disponible, no parece que la asociación a dosis fijas GL/PI suponga un avance en la terapéutica de la DM2.

Indicaciones

La nueva asociación glimepirida/pioglitazona (GL/PI) está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que sufren intolerancia a la metformina (ME) o en quienes la ME está contraindicada y están ya en tratamiento con una combinación de GL y PI (1).

Posología/Administración

La dosis habitual de GL/PI es de un comprimido una vez al día, justo antes o durante la primera comida principal del día. El comprimido deberá tragarse entero con un poco de agua. Los pacientes tratados con PI y otra sulfonilurea distinta de GL, deberán cambiar a GL antes de pasar al tratamiento con GL/PI. Si se producen hipoglucemias, debe reducirse la dosis de PI/GI o cambiar a la administración de GL+PI en comprimidos separados (1).

Mecanismo de acción

Esta asociación combina dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios. PI es una glitazona, y actúa principalmente reduciendo la resistencia a la insulina; mientras que GL pertenece al grupo de las sulfonilureas, y actúa induciendo la liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas (1).

Farmacocinética

Estudios realizados en voluntarios sanos han demostrado que la asociación GL/PI es bioequivalente a la administración de GL+PI por separado (1,2).

Alternativas terapéuticas

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio físico- son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las guías sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan ME en monoterapia. En los casos en que la monoterapia resulte ineficaz se



propone como segunda opción de tratamiento, la asociación de ME con SU, por su mayor experiencia de uso y mejor relación coste-efectividad frente a otras terapias antidiabéticas dobles.

En caso de contraindicación o intolerancia a ME las sulfonilureas constituyen la alternativa, y en aquellos casos en que la monoterapia resulte insuficiente las más recientes guías recomiendan la terapia doble, adicionándose al tratamiento con sulfonilurea: pioglitazona, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina), insulinas, o los incretín miméticos (exenatida, liraglutida), en función de las características del paciente, y los factores de riesgo que presenten (p.ej. hipoglucemia, sobrepeso, etc) (3-7).

Tras la suspensión de comercialización de rosiglitazona (8), PI es la única glitazona disponible (9). Los efectos secundarios de PI limitan mucho sus indicaciones, no debiendo utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo aumentado de fracturas (6). PI en monoterapia puede ser de utilidad en pacientes en los que predomina la resistencia a la insulina y con riesgo significativo de hipoglucemias, sin embargo, la asociación GL/PI no sería una buena opción para estos pacientes al ser la aparición de hipoglucemias el principal efecto adverso de las sulfonilureas (10).

Eficacia

No se han realizado estudios clínicos con la asociación GL/PI, ni con GL+PI (en comprimidos separados). El informe de evaluación de la EMA se basó en las evidencias disponibles sobre PI y GL, incluyéndose además varios estudios farmacocinéticos no publicados, en los que se demostró la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas GL/PI y la administración concomitante de GL y PI en comprimidos separados (2).

Seguridad

El tratamiento con GL y PI administrados de forma concomitante parece ser bien tolerado, no observándose efectos adversos diferentes a los esperados según el perfil de seguridad de GL y PI (2). El perfil de seguridad de GL es similar al de otras sulfonilureas, siendo la aparición de hipoglucemias el principal efecto adverso, también produce incremento de peso (6).

En los ensayos clínicos con PI y tras su comercialización se han comunicado casos de retención de líquidos, aumento de peso, edema periférico, edema macular, alteraciones de la visión, aumento del riesgo de fracturas especialmente en mujeres, alteraciones hepáticas, insuficiencia cardíaca, y algún caso muy raro de fotosensibilidad (1). La seguridad cardiovascular de PI no se ha establecido definitivamente existiendo bastante controversia (11-13). Las agencias reguladoras EMA (14) y la FDA (15), realizan actualmente una evaluación de los datos procedentes de estudios preclínicos en animales (1), las comunicaciones de casos de cáncer de vejiga en pacientes tratados con PI (16), y los resultados de estudios clínicos y epidemiológicos postcomercialización, con el fin de la esclarecer la posible relación entre aumento en la incidencia de cáncer de vejiga y el tratamiento a largo plazo con PI. A la espera de los resultados, en Francia y Alemania se ha suspendido la comercialización de PI (17,18).

En pacientes tratados con GL+PI las reacciones adversas comunicadas con una frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$, han sido: flatulencia, aumento de peso y mareo. Se han comunicado con poca

frecuencia ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): vértigo, anomalías de la visión, cansancio, aumento de la deshidrogenasa, hipoglucemia, aumento del apetito, cefalea, glucosuria, proteinuria, y sudoración (1).

Precauciones / Contraindicaciones / Uso en situaciones especiales

El tratamiento con GL/PI exige la vigilancia regular de la glucemia. También deben vigilarse los signos de insuficiencia cardíaca (aumento de peso y edema), realizar monitorización de enzimas hepáticas, vigilancia hematológica regular (leucocitos y plaquetas), y considerar el riesgo de fracturas a largo plazo. No debe utilizarse en embarazadas y madres lactantes (1).

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones con la asociación GL/PI, no obstante su utilización no ha provocado interacciones inesperadas con respecto a los dos principios activos (1).

Lugar en terapéutica

Los estudios disponibles con PI y GL en monoterapia avalan la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de la DM2; no obstante, no se han realizado estudios clínicos destinados a evaluar la eficacia y seguridad de la asociación de GL con PI a dosis fijas, ni administrados por separado. No se dispone de estudios comparativos de esta asociación frente a otras de sulfonilureas con incretín miméticos, inhibidores de DPP-4, o insulinas. El informe de evaluación de la EMA se basó en estudios de bioequivalencia entre la nueva asociación (GL/PI) y la administración de PI y GL en preparados diferentes. Quedando por aclarar de forma definitiva, la seguridad cardiovascular de la asociación y el posible efecto del tratamiento con PI en cuanto al incremento del riesgo de cáncer de vejiga.

La asociación GL/PI presentaría la ventaja potencial de administrar menos formas farmacéuticas en cada toma, si bien, no se dispone de evidencias que apoyen la mejora del cumplimiento; y sin embargo, se dificulta la flexibilidad y el ajuste de dosis. El coste de la asociación GL/PI es igual que GL+PI administrados por separado.

Considerando la información disponible, no parece que la asociación GL/PI suponga un avance en la terapéutica de la DM2.



BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha técnica de Tandemact®. Laboratorios Takeda Global Research and Development Centre (Europe Ltd). Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/> [consultado el 01-02-2011].
- 2- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Tandemact EMEA H/C/680; 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado el 01-02-2011].
- 3- Nathan DM et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32(1): 193-203.
- 4- BTA 2009- Nuevos tratamientos para la diabetes mellitas tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina? Bol Ter Andal 2009; 25 (2).
- 5- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. Quick Reference Guide. May 2009. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado el 21-1-2010]
- 6- Ezkurra P, editor. Práctica clínica en la DM2 Análisis crítico de las evidencias por la red GDPS2011 Barcelona: redGDPS y Elsevier España, S.L. 2011. Disponible en URL: <http://www.redgdps.org/> [consultado el 21-1-2010]
- 7- Aguilar Diosdado M et al. Diabetes mellitus: proceso asistencial integrado 2ª ed. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2011.
- 8- Rosiglitazona (Arandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización el próximo 29 de diciembre. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento 2010; 2010/18 (23 de diciembre).
- 9- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2010 diciembre.
- 10- Vilaseca Canals J, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la selección razonada de medicamentos. 4ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2010. Disponible en URL: www.guiaterapeutica.net [consultado el 28-01-2011].
- 11- Is pioglitazone associated with an increased cardiovascular risk similar to rosiglitazone? Mereo Rapid Review. NCPi Blog. Disponible en URL: <http://www.npci.org.uk/blog/?p=2199&print=1> [consultado el 11-02-2011]

12- Juurlink DN et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. BMJ 2009; 339: b2942. doi: 10.1136/bmj.b2942

13- Shah P et al. Pioglitazone: side effect and safety profile. Expert Opin Drug Saf 2010; 9(2): 347-54.

14- European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European CHMP begins review of pioglitazone-containing medicines and possible link to bladder cancer. Ref. Doc. EMA/CHMP/819291/2010. Disponible en URL: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/2011---March/18/European-CHMP-begins-review-of-pioglitazone-containing-medicines-and-possible-link-to-bladder-cancer/> [consultado el 26-05-2011]

15- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of Actos® (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm#ds> [consultado el 30-05-2011]

16- Piccinni C et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through Drug Adverse Event Reporting. Diabetes Care 2011; 34(6): 1369-71.

17- European Medicines Agency. News and press release archive. Germany joins France in suspending use of pioglitazone while EMA safety review is ongoing. June 2011. Disponible en URL: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/2011---June/13/Germany-joins-France> [consultado el 28-06-2011]

18- European Medicines Agency. Press release. European Medicines Agency updates on ongoing benefit-risk review of pioglitazone containing medicines. Recommendations expected in July. June 2011. EMA/CHMP/483851/2011. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu> [consultado el 28-06-2011]



(*)CALIFICACIÓN	DEFINICIÓN
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
No supone un avance terapéutico	La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado
Aporta en situaciones concretas	La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes
Modesta mejora terapéutica	La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento
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

. Este informe ha sido realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco; y revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud.

. 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.

. Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.