

Dictamen

Metformina/pioglitazona

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom comercial Competact® | Laboratori Lilly |
| Composició Metformina 850 mg/pioglitazona 15 mg | Fàrmacs comparadors Metformina/sulfonilurees i Metformina/pioglitazona separatament |
| Procediment i data d'autorització Centralitzat, juny de 2007 | Data d'avaluació: Maig de 2009 |
| Qualificació del CANM * No suposa un avenç terapèutic | La novetat no aporta avantatges en front a altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la que ha estat autoritzada. |

* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient.

Després de realitzar l'avaluació comparativa de **metformina/pioglitazona en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2**, respecte als fàrmacs comparadors segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

Continuar utilitzant el tractament habitual, ja que l'evidència comparativa disponible de metformina/pioglitazona és insuficient

Justificació:

L'associació de metformina/pioglitazona (ME/PI) només disposa de dos estudis de farmacocinètica, de pocs pacients, amb l'objectiu de demostrar la seva equivalència terapèutica. La resta d'estudis s'han fet amb els dos principis actius separatament i amb dosis variables dels dos fàrmacs, segons les necessitats dels pacients. La metformina/pioglitazona s'associa a una major freqüència d'insuficiència cardíaca, augment de pes i edema, respecte de l'associació metformina/sulfonilurees, tot i que el control glucèmic és similar. En funció de la informació disponible, no sembla que l'associació ME/PI suposi un avenç terapèutic respecte a les alternatives disponibles.

Lloc en la terapèutica:

La pioglitazona en combinació amb la metformina és una opció d'ús eventual en els pacients que compleixen tres condicions: mal control glucèmic en monoteràpia, antecedents d'hipoglucèmia per sulfonilurees quan han estat tractats amb la combinació metformina/sulfonilurees i ser pacients en qui es descarta associar insulina.

Els antidiabètics orals s'han d'afegir a la dieta i l'exercici físic (que constitueixen la base del tractament de la DM2), a les mesures higienicodietètiques i als canvis d'estil de vida.

El CANM resta obert a revisions posteriors si sorgeix alguna nova evidència que ho faci necessari. Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació de **metformina/pioglitazona** del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar al coordinador de farmàcia del vostre Servei d'Atenció Primària o consultar la web de l'ICS: <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

Indicacions aprovades:

Tractament de pacients amb diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2), especialment de pacients amb excés de pes que no aconsegueixen un control glucèmic suficient després de rebre tractament amb la dosi màxima oral de ME en monoteràpia.

Mecanisme d'acció:

La metformina és una biguanida que disminueix la producció hepàtica endògena de glucosa. La pioglitazona és una tiazolidinediona que actua reduint la capacitat de la insulina per estimular la captació de glucosa pel greix corporal i el teixit muscular (resistència a la insulina).

Posologia i forma d'administració:

La posologia habitual és d'un comprimit (850 mg de ME i 15 mg de PI) dues vegades al dia; administrat durant o després dels àpats. No s'han dut a terme estudis per determinar la dosi òptima de PI, per associar-la a ME. En la majoria dels assaigs clínics duts a terme es va administrar en forma de dosi diària de 30 mg o 45 mg.

Dades d'eficàcia:

L'evidència disponible sobre l'associació ME/PI consisteix en estudis de bioequivalència, i no es disposa d'estudis sobre ME/PI respecte d'altres associacions en dosis fixes, o sobre ME/PI respecte de l'administració separada d'altres antidiabètics orals. El tractament amb ME/PI no sembla més eficaç que ME/sulfonilurees, ni que ME/rosiglitazona, en la reducció dels valors d'hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Dades de seguretat:

• Reaccions adverses

El tractament amb ME/PI produeix insuficiència cardíaca, augment de pes i edema, amb major freqüència que ME/sulfonilurees. A més, la PI presenta una major proporció de fractures en dones.

• Contraindicacions

ME/PI està contraindicada en pacients amb hipersensibilitat a algun d'aquests dos fàrmacs; insuficiència cardíaca, hepàtica o respiratòria; malalties que puguin causar hipòxia tissular (xoc, infart de miocardi recent); alcoholisme; intoxicació alcohòlica; cetoacidosis diabètica; precoma diabètic; insuficiència renal (creatinina > 1,5 o filtració glomerular < 60 ml/min/1,73 m²); i en la lactància.

• Precaucions

Pacients que fan dejuni, o que tenen retenció de líquids, augment de pes, anèmia, trastorns oculars, intervenció quirúrgica programada, exploracions amb contrast iodat, síndrome de l'ovari poliquístic, osteoporosi.

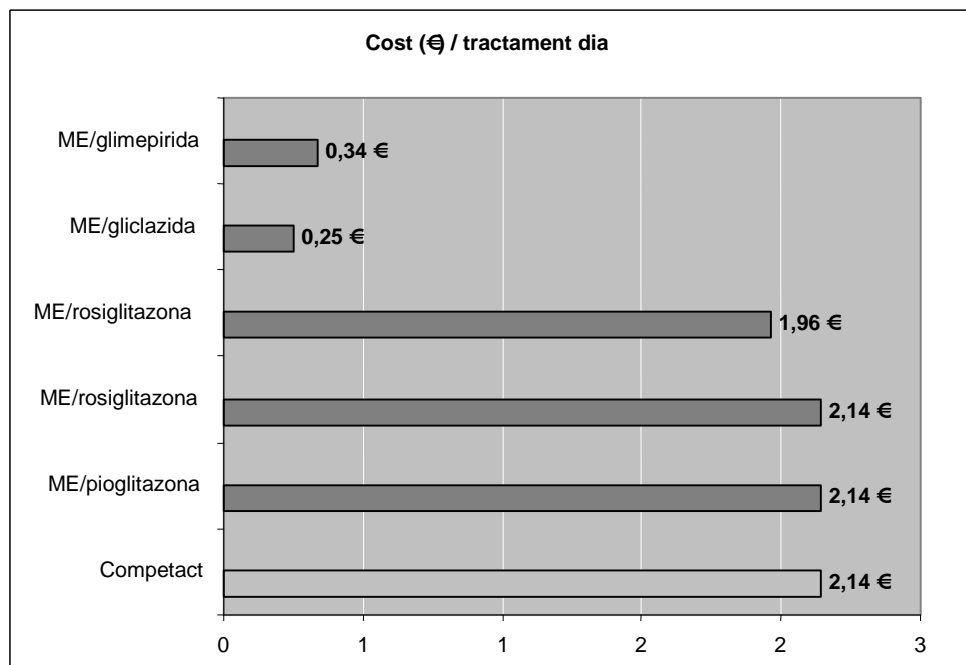
• Interaccions amb aliments i medicaments

El gemfibrozil i la rifampicina disminueixen la biodisponibilitat de la pioglitazona.

• Utilització en grups especials

No es disposa de prou informació sobre la teratogènia de la pioglitazona. Per tant, la ME/PI no es recomana en dones gestants. Els dos fàrmacs passen a la llet materna, per la qual cosa no es recomana en dones lactants.

| Especialitats | Laboratori // Preu |
|-----------------------------------|--------------------|
| Competact 850/15 56 comprimits | Lilly // 59,88 € |



Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

Bibliografia

Ficha técnica de Competact® (pioglitazona/metformina). Laboratorios Lilly. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Pioglitazone + metformine (Competacto). Rev Prescr 2007; 27(283): 332.

Pioglitazona/metformina. Diálogo Farm 2007; (6): 290-291.

Deeks ED, Scott LJ et al. Pioglitazone/metformin. Drugs 2006; 66(14): 1.863-1.880.

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/indexh1.htm>. [consultado febrer 2009]

Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. 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 Dec; 22(12): 1.395-1.409.

Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH 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): 1.093-1.104.

Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. 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): 167-174.

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): 2.477-2.481.

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): 751-759.

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): 375-383.

Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298 (10): 1.180-1.188.

Ritcher B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, Número 2. Oxford: Update Software Ltd; 2008. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008). Consultado el 02-02-2009.

Petrazzi L, Grassi D, Polidoro L, D'Aurelio A, Croce G, Properzi G, Tiberti S, Desideri G, Ferri C. Cardiovascular risk and cardiometabolic protection: role of glitazones. *J Nephrol* 2008 Nov-Dec; 21(6): 826-835.

Khanderia U, Pop-Busui R, Eagle KA. Thiazolidinediones in type 2 diabetes: a cardiology perspective. *Ann Pharmacother* 2008 Oct; 42(10): 1.466-1.474.

Starner CI, Schafer JA, Heaton AH, Gleason PP. Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. *J Manag Care Pharm* 2008 Jul-Aug; 14(6): 523-531.

Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: time for a critical appraisal. *Eur Heart J*. 2008 Apr; 29(8): 969-983.

Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007 Sep 12; 298(10): 1.180-1.188.

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 Jun 14; 356(24): 2.457-2.471.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 173-175.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, 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.

Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.

Goday A, Franch J, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Med Clin (Barc) 2004; 123(5): 187-197.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. Disponible en URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetes_fullguideline.pdf [consultado noviembre 2008].