



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Nueva asociación:

GLIMEPIRIDA/ROSIGLITAZONA

Nombre Comercial y presentaciones:

▲ **AVAGLIM®** (GlaxoSmithKline)

4mg/4mg, 28 comprimidos recubiertos (44,04 €)

4mg/8mg, 28 comprimidos recubiertos (62,77 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Condiciones de dispensación:

Fecha de evaluación:

Fecha de comercialización:

Procedimiento de autorización:

Lactosa

Con receta médica
Visado de Inspección

Junio 2008

Febrero 2007

Centralizado

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

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

Continuar utilizando los tratamientos actualmente disponibles cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de sulfonilurea administrada en monoterapia o en los que metformina es inadecuada por existir contraindicación o intolerancia.

La asociación a dosis fijas de glimepirida/rosiglitazona ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de sulfonilurea administrada en monoterapia y para los que el tratamiento con metformina es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia.

Eficacia: sólo se dispone de un ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fijas de glimepirida/rosiglitazona, en el que mostró una eficacia superior a los componentes por separado en el control glucémico. No se valoró la morbimortalidad cardiovascular.

Seguridad: el ensayo clínico disponible con la asociación a dosis fijas de glimepirida/rosiglitazona y los ensayos que utilizaron una administración concomitante de rosiglitazona y glimepirida muestran una buena tolerabilidad, sin diferencias significativas de perfil de efectos adversos respecto a sus componentes en monoterapia, excepto en la incidencia de hipoglucemias. No obstante, otros estudios han mostrado que el tratamiento con rosiglitazona se ha asociado con un aumento de riesgo cardiovascular a diferencia de pioglitazona y, particularmente en mujeres, aparición de fracturas. Y, cuando está indicada una glitazona, pioglitazona parece la alternativa más favorable.

En resumen, la asociación glimepirida/rosiglitazona no es la alternativa terapéutica de elección en el esquema de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 puesto que no ha mostrado ventajas significativas, en términos de eficacia y seguridad, frente a las alternativas disponibles. En caso de ser necesaria una glitazona, la mejor alternativa es pioglitazona por su mejor perfil de seguridad a igualdad de eficacia.

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

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

Comité de redacción: Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. 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

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña y País Vasco. 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.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no alcanza el control glucémico suficiente con la dosis óptima de sulfonilurea (SUO) administrada en monoterapia y para los que el tratamiento con metformina (MET) es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Pacientes insuficientemente controlados con glimepirida (GL) en monoterapia (normalmente con 4 mg): considerar la administración concomitante antes de cambiar a glimepirida/rosiglitazona (GL/RO). Cuando sea clínicamente adecuado, se puede cambiar directamente del tratamiento con GL en monoterapia a GL/RO, siendo la dosis inicial de GL/RO 4/4 mg/d.

Pacientes que no alcanzan el control glucémico suficiente con al menos la mitad de la dosis máxima de otra SUO en monoterapia (excepto clorpropamida): administrar concomitantemente rosiglitazona (RO) 4 mg junto con la dosis de SUO que ya se esté tomando. Una vez que el control glucémico sea estable, se puede introducir GL/RO a una dosis inicial de 4/4 mg/d.

EFICACIA CLÍNICA

Sólo se dispone de un ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fija de GL/RO³. Durante 28 semanas se estudiaron 901 pacientes con DM2 no controlada (HbA_{1c}: 7,5-12%; péptido C en ayunas >0,8 ng/ml; glucosa plasmática en ayunas FPG >126 mg/dl) tratados con dieta y ejercicio físico, que no habían recibido tratamiento farmacológico previo (en los últimos 4 meses). Al final del tratamiento, la eficacia de la asociación GL/RO (a dosis de 4/4mg y 4/8mg) fue significativamente superior, respecto a cada componente en monoterapia, en cuanto a disminución de la HbA_{1c} basal, FPG basal y porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de tratamiento. No obstante, la duración del estudio resulta insuficiente para establecer conclusiones definitivas y no se estudiaron variables de morbimortalidad cardiovascular.

En el resto de los ensayos⁴⁻⁷ se estudió la administración concomitante, por separado, de RO y GL, debiendo considerarse que no todos los pacientes recibieron GL a la dosis de 4 mg/d presente en la asociación a dosis fija GL/RO. Adicionalmente, en algunos estudios^{8,9}, la administración de RO se realizó una vez al día, separada de la de GL que se administró en 2 veces/d, y no todos los estudios analizaron los mismos parámetros. Por tanto, estos estudios sólo muestran los efectos observados tras la adición de RO al tratamiento con GL, siendo inadecuados para evaluar la eficacia y seguridad de GL/RO como asociación a dosis fija.

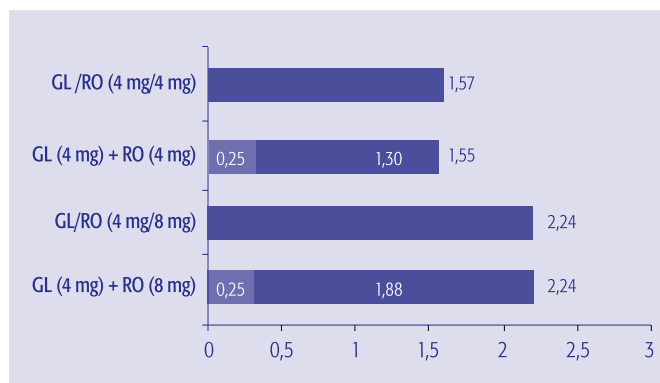
SEGURIDAD

En el único ensayo clínico disponible con la asociación GL/RO³ se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemia (definida como síntomas y/o glucemia <50 mg/dl): se presentó con una incidencia similar en los grupos tratados con GL y GL/RO (21,6 y 29,0%, respectivamente), siendo inferior con RO (5,2%). Resultados similares se hallaron en la incidencia de hipoglucemia sintomática confirmada: GL y GL/RO (4,1% y 3,6%, respectivamente), siendo también inferior con RO (0,4%).

Otros efectos adversos observados fueron un aumento de peso⁷ y un aumento significativo ($p < 0,05$) de los valores basales de colesterol total, LDL-C, HDL-C y TG⁵ en los grupos tratados con GL+RO.

Varios meta-análisis^{10,11} y otras evidencias ponen en entredicho la seguridad de RO al haberse asociado su uso con un aumento del riesgo de infarto de miocardio (IM). Además, se considera que la utilización de RO aproximadamente duplica el riesgo de retención de fluidos, pudiendo dar lugar a insuficiencia cardiaca congestiva. Asimismo, el tratamiento con glitazonas se ha asociado con un aumento de riesgo de aparición de fracturas óseas, particularmente en mujeres, la mayoría producidas en las zonas distales de los miembros superiores o inferiores¹².

COSTE (€)/DDD



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La administración de MET constituye el tratamiento farmacológico de primera elección para la DM2. Cuando la monoterapia con MET resulta insuficiente para un adecuado control de la glucemia, las guías de práctica clínica disponibles proponen añadir un segundo antidiabético oral, siendo la combinación MET+SUO la que cuenta con más experiencia, considerándose la alternativa de elección. La asociación de una glitazona+SUO es considerada por algunas guías como una alternativa en caso de intolerancia o contraindicación a MET^{12-14,16}. Cuando está indicada una glitazona, pioglitazona parece la alternativa más favorable^{12,15}.

Recientemente la EMEA ha requerido la inclusión de nuevas advertencias y contraindicaciones para los medicamentos que contienen RO: no recomienda su uso en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica y está contraindicada en pacientes con síndrome coronario agudo, tales como angina o algunos tipos de IM, por no haberse estudiado en ensayos clínicos controlados en este tipo de pacientes¹⁵. La *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) recomiendan precaución cuando haya que utilizar una glitazona, en particular RO, especialmente en pacientes que presentan riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva¹².

Por todo lo anterior, la asociación GL/RO no supone un avance terapéutico frente a las alternativas previamente disponibles para el tratamiento de los pacientes con DM2 en los que está indicado, al no haber mostrado una eficacia superior y existir datos desfavorables respecto a su seguridad.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE GLIMEPIRIDA/ROSIGLITAZONA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>