

ANÁLISIS DUPLICIDAD TERAPÉUTICA SUBGRUPO TERAPÉUTICO A10 - FÁRMACOS USADOS EN DIABETES

Categoría: Análisis duplicidad terapéutica

Referencia: DT/A10

Elaboración: Servicio de Farmacia de Atención Primaria Departamento de Salud de Alcoy

Validación:

Comisión de Diabetes Departamento de Salud de Alcoy

Comisión de Uso Racional del Medicamento Departamento de Salud de Alcoy
Junio 2014

Revisión, adaptación y configuración Sistemas Información: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
Abril 2015

Clasificación ATC

A10A INSULINAS Y ANÁLOGOS

A10AB INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA

Insulina humana de acción rápida
Insulina Lispro
Insulina Asparta
Insulina Glulisina

A10AC INSULINA DE ACCIÓN INTERMEDIA

Insulina Isofánica Humana
Insulina Lispro Protamina

A10AD INSULINA COMBINADA DE ACCIÓN INTERMEDIA Y RÁPIDA

Insulina Bifásica
Insulina Lispro + Insulina Lispro Protamina
Insulina Asparta + Insulina Asparta Protamina

A10AE INSULINA DE ACCIÓN RETARDADA

Insulina Glargina
Insulina Detemir

A10B HIPOGLUCEMIANTES, EXCEPTO INSULINA

A10BA BIGUANIDA

Metformina

A10BB SULFONILUREA

Glibenclamida
Clorpropamida
Glipizida
Glimepirida
Glisentida
Gliquidona
Gliclazida

A10BD COMBINACIONES HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Pioglitazona + Glimepiride
Metformina + Pioglitazona
Metformina + Vildagliptina
Metformina + Sitagliptina
Metformina + Saxagliptina
Metformina + Linagliptina
Metformina + Alogliptina
Metformina + Dapagliflozina
Metformina + Canagliflozina

A10BF INHIBIDORES DE LA α - GLUCOSIDASA

Acarbosa
Miglitol

A10BG TIAZOLIDINDIONAS

Pioglitazona

A10BH INHIBIDORES DE LA (DPP-4) DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4

Saxagliptina
Vildagliptina
Sitagliptina
Linagliptina
Alogliptina

A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES

Goma guar
Repaglinida
Nateglinida
Exenatida
Lixisenatida
Liraglutida
Albiglutida
Dapagliflozina
Empagliflozina
Canagliflozina

A10A - INSULINAS Y ANÁLOGOS

1.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10A - INSULINAS Y ANÁLOGOS

La insulina ejerce un efecto hipoglucemiante cuando se une a los receptores de insulina en células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo, simultáneamente, la producción hepática de glucosa.

Aún teniendo el mismo mecanismo de acción y la misma indicación las insulinas se pueden combinar entre ellas siempre que el paciente lo requiera bajo supervisión de un especialista.

A10AB INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA	+	A10AB INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA	INDICADO
A10AC INSULINA DE ACCIÓN INTERMEDIA	+	A10AC INSULINA DE ACCIÓN INTERMEDIA	INDICADO
A10AD INSULINA COMBIANADA	+	A10AD INSULINACOMBIANADA	INDICADO
A10AE INSULINA DE ACCIÓN RETARDADA	+	A10AE INSULINA DE ACCIÓN RETARDADA	INDICADO

2.- Análisis duplicidad a nivel 3 del subgrupo A10A - INSULINAS Y ANÁLOGOS

La combinación entre los diferentes tipos de insulina no suponen duplicidad. Su administración queda bajo el criterio del especialista (Atención Primaria y Atención Especializada), basándose en las necesidades del paciente.

A10AB INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA		A10AB INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA	
A10AC INSULINA DE ACCIÓN INTERMEDIA	+	A10AC INSULINA DE ACCIÓN INTERMEDIA	INDICADO
A10AD INSULINA COMBIANADA		A10AD INSULINA COMBIANADA	
A10AE INSULINA DE ACCION RETARDADA		A10AE INSULINA DE ACCION RETARDADA	

A10B.- HIPOGLUCEMIANTES, EXCEPTO INSULINAS

La hemoglobina glucosilasa (HbA1c) es el mejor parámetro para estimar el control glucémico. La hemoglobina es una proteína situada en el interior de los glóbulos rojos y que cuando los niveles de glucosa en sangre durante largo tiempo no son adecuados, sufre una elevación. Esta prueba permite conocer como han estado sus niveles de azúcar en los últimos 3 ó 4 meses.

1.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BA - BIGUANIDAS

La METFORMINA reduce tanto los niveles plasmáticos de glucosa basales como los postpandriales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. Actúa por medio de tres mecanismos:

- 1) Reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenolisis.
- 2) En el músculo, incrementando la sensibilidad a insulina, mejorando la captación periférica de glucosa y su utilización.
- 3) Retraso de la absorción intestinal de glucosa.

La Sociedad Española de Diabetes (SED) aconseja desde el inicio asociar metformina de forma concomitante en la mayoría de los pacientes. En todo caso, no es recomendable demorar más de tres meses la introducción de metformina si no se ha conseguido el objetivo de control. Para mejorar la tolerancia a este fármaco, se aconseja una titulación progresiva de las dosis; por ejemplo, con medio comprimido de 850 mg inicialmente, aumentando a medio comprimido cada 12 horas a los 4-5 días si existe una buena tolerancia, y así progresivamente hasta llegar a una dosis de 850 mg cada 12 horas. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reintentar el incremento con un lapso de tiempo mayor.

La combinació de diferents presentacions con diferents dosis o forma farmacéutica de metformina se considera duplicidad:

A10BA BIGUANIDA METFORMINA	+	A10BA BIGUANIDA METFORMINA	DUPLICIDAD
---------------------------------------	---	---------------------------------------	-------------------

2.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BB - SULFONILUREAS

Estimulan la secreción de insulina por células β del páncreas y potencia la insulina endógena a nivel periférico.

Con un objetivo de control de HbA1c <6,5%, como secretagogos potentes inducen un riesgo importante de hipoglucemia, aunque este riesgo es distinto según el principio activo que se utilice. Por ello, se recomienda plantear una titulación muy cuidadosa de la dosis y utilizar preferentemente gliclazida de liberación prolongada o glimepirida, desaconsejándose la utilización de glibenclamida o clorpropamida. Algunos estudios indican que las sulfonilureas inducen el fallo secundario de la célula beta antes que la metformina o que las glitazonas. Se asocian también a un incremento de 1-3 kg de peso.

La combinación entre diferentes principios activos dentro del subgrupo A10BB o la combinación entre diferentes presentaciones farmacéuticas del mismo principio activo se considera duplicidad salvo en el caso de la glicazida, donde si es posible asociar las presentaciones de 30 y 60 mg para ajuste de dosis:

A10BB SULFONILUREAS GLIBENCLAMIDA CLORPROPAMIDA GLIPIZIDA GLIMEPIRIDA GLISENTIDA GLIQUIDONA GLICAZIDA	+	A10BB SULFONILUREAS GLIBENCLAMIDA CLORPROPAMIDA GLIPIZIDA GLIMEPIRIDA GLISENTIDA GLIQUIDONA	DUPLICIDAD
--	---	--	-------------------

A10BB SULFONILUREAS GLICAZIDA	+	A10BB SULFONILUREAS GLICAZIDA	INDICADO
--	---	--	-----------------

Excepción: La glimepirida en algunos casos excepcionales puede requerir administrar dosis máximas de 6 mg, como no hay disponibles presentaciones de esta dosis es necesario combinar diferentes presentaciones (de 2 y de 4 mg) para conseguir dosis adecuadas.

A10BB SULFONILUREAS		A10BB SULFONILUREAS	INDICADO
--------------------------------	--	--------------------------------	-----------------

GLIMEPIRIDA (2MG)

+

GLIMEPIRIDA (4MG)

3.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BD - COMBINACIONES

Las combinaciones se administran cuando no es posible llegar al control metabólico con la dosis máxima de un principio activo y hay que combinarlo con otro.

Cada principio activo tiene un mecanismo de acción. Su combinación hace que los dos mecanismos se sumen.

Al combinar 3 principios activos en 2 fármacos se mejora adherencia y el buen cumplimiento terapéutico.

Según ficha técnica, la dosis máxima recomendada de metformina es de 3g al día, administrados en 3 tomas, dado que no se alcanzaría esta dosis, su asociación no se considera duplicidad.

A10BD METFORMINA + PIOGLITAZONA	+	A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA METFORMINA + CANAGLIFLOZINA	INDICADO
--	---	--	-----------------

La combinación de dos medicamentos que contienen diferentes gliptinas se considera duplicidad.

A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA	+	A10BD METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+	DUPLICIDAD
---	---	--	-------------------

		LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	
A10BD METFORMINA + SITAGLIPTINA	+	A10BD METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
A10BD METFORMINA+ LINAGLIPTINA	+	A10BD METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
A10BD METFORMINA+ SAXAGLIPTINA	+	A10BD METFORMINA + ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
*No se inserta en la regla de duplicidad la combinación de metformina + alogliptina por no estar aún visible ni prescribible.			
A10BD METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA	+	A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	INDICADO

A10BD METFORMINA CANAGLIFLOZINA	+	+	A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	INDICADO
--	---	---	--	-----------------

A10BD METFORMINA DAPAGLIFLOZINA	+	+	A10BD METFORMINA + CANAGLIFLOZINA	DUPLICIDAD
--	---	---	--	-------------------

*No se inserta la regla de duplicidad dado que la combinación de metformina + canagliflozina no está aún visible ni prescribible.

Dado que la dosis máxima recomendada de pioglitazona es de 45g al día, y las presentaciones de pioglitazona+glimepirida son de 30/4mg y de 30/2mg y la de metformina+pioglitazona es de 850/5mg, no se supera dosis máxima, por tanto su asociación no se considera duplicidad.

A10BD PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDA	+	+	A10BD METFORMINA + PIOGLITAZONA	INDICADO
--	---	---	--	-----------------

Respecto a la combinación de cuatro principios activos no hay estudios que den información ni a favor ni en contra de dicha asociación.

A10BD PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDA	+	+	A10BD METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	INDICADO
--	---	---	--	-----------------

	METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA
	METFORMINA + CANAGLIFLOZINA

4.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BF – INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA

Inhiben los enzimas intestinales (α -glucosidasas) que intervienen en la degradación de disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Ello conduce a un retraso dosis-dependiente en la digestión de estos hidratos de carbono. Aún más importante, la glucosa derivada de los hidratos de carbono se libera y pasa a la sangre más lentamente. De esta forma, retrasan y reducen el aumento posprandial de glucosa en sangre. Como consecuencia del efecto de equilibrio sobre la captación de glucosa desde el intestino, las fluctuaciones de la glucosa en sangre durante el día se reducen y los valores medios de glucosa en sangre disminuyen.

Poseen menos potencia que los citados hasta ahora y, en monoterapia, no se asocian a hipoglucemias. Su mayor limitación es la intolerancia intestinal, que obliga a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes. Su mayor beneficio es que parecen mejorar significativamente el riesgo cardiovascular (STOP-NIDDM). No hay estudios clínicos que demuestren superioridad de un fármaco frente al otro.

La combinación entre diferentes principios activos dentro del subgrupo A10BF o la combinación entre diferentes presentaciones farmacéuticas del mismo principio activo se considera duplicidad:

A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA	+	A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA	DUPLICIDAD
ACARBOSA MIGLITOL		ACARBOSA MIGLITOL	

5.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BG – TIAZOLIDINDIONAS

Activa receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma), produciendo un aumento de sensibilidad a insulina de células hepáticas, tejido adiposo y músculo esquelético en animales. Reduce producción de glucosa hepática y aumenta utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a insulina.

Requieren entre 10-12 semanas para conseguir su máxima eficacia, con una potencia, en cuanto a la reducción de la HbA1c, similar a la de metformina y las sulfonilureas. Entre los posibles efectos secundarios destacan el aumento de peso, la aparición de edemas, anemia, fracturas e insuficiencia cardiaca en algunos grupos de pacientes, lo que ha limitado sus indicaciones. Tampoco está definitivamente aclarado si existen o

no diferencias entre rosiglitazona y pioglitazona, como se ha sugerido en algunos estudios observacionales, por lo que la cuestión permanece abierta hasta la conclusión de estudios que comparen ambas moléculas directamente. Pueden tener un papel más relevante en pacientes con síndrome metabólico severo y/o con esteatosis hepática no alcohólica. No obstante, el 23 de septiembre de 2010 la FDA y la EMEA aconsejan la retirada de rosiglitazona por las sospechas fundadas de su efecto aumentando el riesgo cardiovascular.

A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA	+	A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA	INDICADO
---	---	---	-----------------

6.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BH –INHIBIDORES DE LA DPP-4

Inhiben la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Aumenta los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

Presentan una alternativa terapéutica a la metformina si ésta no se tolera. Comportan un mínimo riesgo de hipoglucemia en monoterapia y no tienen impacto en el peso del paciente. Hoy por hoy, las principales limitaciones para su uso se basan en la ausencia de estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo, así como en su elevado precio.

La combinación entre diferentes principios activos dentro del subgrupo A10BH o la combinación entre diferentes presentaciones farmacéuticas del mismo principio activo se considera duplicidad:

A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
---	---	---	-------------------

7.- Análisis duplicidad a nivel 4 del subgrupo A10BX – OTROS HIPOGLUCEMIANTES

GOMA GUAR: Aumenta la viscosidad del bolo, disminuyendo la absorción oral de glúcidos.

EXENATINA: Incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células β pancreáticas. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina se normaliza. Suprime la secreción de glucagón.

Bajas concentraciones de glucagón conllevan un descenso de la producción de glucosa hepática. Sin embargo, no afecta a la respuesta normal de glucagón ni de otras hormonas a la hipoglucemia. Enlentece el vaciado gástrico y por ello reduce la velocidad a la cual la glucosa derivada de las comidas aparece en la circulación.

LIXISENATIDA: Agonista selectivo del receptor del GLP-1, que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia.

REPAGLINIDA Y NATEGLINIDA: Cierran los canales potásicos ATP-dependientes de membrana de células β -pancreáticas, vía proteína diana diferente de otros secretagogos, despolarizándolas y produciendo la apertura de canales de Ca. El aumento del flujo de Ca estimula la secreción de insulina de células β . Acción corta

La opción como alternativa a metformina es la repaglinida. La nateglinida, por sus características farmacodinámicas y potencia, debe utilizarse en combinación. En principio adolece de las mismas limitaciones que las sulfonilureas, si bien, por sus características y forma de administración, puede ser superior en pacientes con irregularidades en la dieta y en la actividad física.

DAPAGLIFLOZINA: Inhibidor selectivo y reversible muy potente del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2).

EMPAGLIFLOZINA: Inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2 (SGLT2).

CANAGLIFLOZINA: Inhibidor del del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2 (SGLT2).

LIRAGLUTIDA: liraglutida es un análogo de GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor GLP-1 y lo activa. Liraglutida tiene una duración de acción de 24 horas y mejora el control glucémico al disminuir la glucosa en sangre posprandial y en ayunas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

ALBIGLUTIDA: Agonista del receptor de GLP-1 y aumenta la secreción de insulina glucosa-dependiente.

A pesar de pertenecer al mismo subgrupo terapéutico, los principios activos del subgrupo A10BX presentan diferentes mecanismos de acción, de modo que cabe diferenciar estos principios según 4 mecanismos de acción: GOMA GUAR, análogos de GLP1 (EXENATIDA, LIXISENATIDA, LIRAGLUTIDA y ALBIGLUTIDA), glinidas (REPAGLINIDA y NATEGLINIDA) e inhibidor del cotransportador SGLT2 (DAPAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA y CANAGLIFLOZINA). La asociación entre principios activos con diferente mecanismo de acción estaría permitida excepto la asociación de análogos GLP1 con glinidas o gliflozinas por un lado por no estar indicado según ficha técnica, y por otro por ser fármacos de reciente comercialización sobre los que no se han estudiado las diferentes combinaciones, por tanto, para

prescribir conjuntamente estos fármacos será necesario justificar dicha prescripción mediante formulario de medicamentos en situación especial.

A10BX GOMA GUAR	+	A10BX EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA REPAGLINIDA NATEGLINIDA DAPAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	INDICADO
----------------------------	---	--	-----------------

A10BX EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA	+	A10BX REPAGLINIDA NATEGLINIDA	OFF-LABEL
---	---	--	------------------

A10BX EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA	+	A10BX DAPAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	OFF-LABEL
---	---	---	------------------

A10BX REPAGLINIDA NATEGLINIDA	+	A10BX DAPAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	INDICADO
--	---	---	-----------------

La asociación entre principios activos con el mismo mecanismo de acción se considera duplicidad.

A10BX EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA	+	A10BX EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA	DUPLICIDAD
---	---	---	-------------------

A10BX REPAGLINIDA NATEGLINIDA	+	A10BX REPAGLINIDA NATEGLINIDA	DUPLICIDAD
--	---	--	-------------------

La asociación de diferentes presentaciones farmacéuticas de un mismo principio activo se considera duplicidad dado que no es necesaria su combinación para ajuste de dosis. En el caso de la dapagliflozina solo existe una presentación farmacéutica, por tanto su asociación también se considera duplicidad.

A10BX GOMA GUAR	+	A10BX GOMA GUAR	DUPLICIDAD
A10BX EXENATIDA	+	A10BX EXENATIDA	DUPLICIDAD
A10BX LIXISENATIDA	+	A10BX LIXISENATIDA	DUPLICIDAD
A10BX LIRAGLUTIDA	+	A10BX LIRAGLUTIDA	DUPLICIDAD
A10BX ALBIGLUTIDA	+	A10BX ALBIGLUTIDA	DUPLICIDAD

La repaglinida requiere de un ajuste de dosis individual por paciente. Para realizar este ajuste es necesario combinar las diferentes presentaciones que existen de este principio activo (0,5mg, 1mg y 2mg), teniendo en cuenta que no se debe sobrepasar de 4mg por toma y/o de 16 mg al día.

A10BX REPAGLINIDA	+	A10BX REPAGLINIDA	INDICADO
A10BX NATEGLINIDA	+	A10BX NATEGLINIDA	DUPLICIDAD
A10BX DAPAGLIFLOZINA	+	A10BX DAPAGLIFLOZINA	DUPLICIDAD
A10BX EMPAGLIFLOZINA	+	A10BX EMPAGLIFLOZINA	DUPLICIDAD
A10BX CANAGLIFLOZINA	+	A10BX CANAGLIFLOZINA	DUPLICIDAD

8.- Análisis duplicidad a nivel 3 del subgrupo A10B – HIPOGLUCEMIANTES, EXCEPT. INSULINAS

En los protocolos de actuación y guías de diabetes de tipo 2, se recomienda una doble o triple terapia con fármacos de diferentes subgrupos terapéuticos:

a) Combinaciones A10BA- BIGUANIDA:

Combinación de Metformina y Sulfonilurea

Es útil cuando falla la monoterapia a dosis máxima, y en ausencia de contraindicaciones para ambos fármacos. Es preferible utilizar combinaciones a dosis

submáximas para evitar efectos secundarios de cada uno de los fármacos, siendo el efecto prácticamente el mismo.

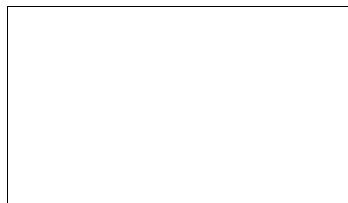
Es la combinación más estudiada y ha demostrado su eficacia y seguridad, aunque todavía persiste la duda sobre el incremento de la mortalidad en algún subgrupo, apreciado en el UKPDS, de aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento con sulfonilureas y en los que se asociaba en un segundo escalón metformina.

A10BA BIGUANIDA METFORMINA	+	A10BB SULFONILUREAS GLIBENCLAMIDA CLORPROPAMIDA GLIPIZIDA GLIMEPIRIDA GLISENTIDA GLIQUIDONA GLICAZIDA	INDICADO
---------------------------------------	---	--	-----------------

Combinación de Metformina y combinaciones de hipoglucemiantes orales

Según ficha técnica, la dosis máxima recomendada de metformina es de 3g al día, administrados en 3 tomas, dado que no se alcanzaría esta dosis, las siguientes asociaciones no se consideran duplicidad. La asociación de metformina con la combinación pioglitazona+glimepiride tampoco se considera duplicidad.

A10BA BIGUANIDA METFORMINA	+	A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA METFORMINA+ PIOGLITAZONA PIOGLITAZONA+	INDICADO
---------------------------------------	---	---	-----------------



GLIMEPIRIDE

**METFORMINA +
DAPAGLIFLOZINA**

**METFORMINA +
CANAGLIFLOZINA**

Combinación de Metformina e Inhibidor de alfa glucosidasa

No existe aún experiencia que justifique su utilización. Su eficacia es muy limitada, con descensos de HbA1c que difícilmente superan el 0,5%. No parece de momento la combinación más adecuada, aunque han salido algunos trabajos que orientan hacia su posible utilidad, basada en los distintos mecanismos de acción: la metformina controlaría la glucemia basal al inhibir la liberación hepática de glucosa y la acarbosa controlaría las glucemias postprandiales. No obstante, la potenciación de los efectos secundarios gastrointestinales dándolas juntas supone su limitación principal, haciendo que en la práctica clínica rara vez se utilice esta combinación. Por todo ello, no se recomienda como alternativa.

**A10BA BIGUANIDA
METFORMINA**

+

**A10BF INHIB.
DE LA α-GLUCOSIDASA**

**ACARBOSA
MIGLITOL**

INDICADO

Combinación de Metformina y Tiazolidindionas (Glitazonas)

Ambos actúan sobre la resistencia insulínica, pero por un mecanismo diferente. La metformina preferentemente actúa a nivel hepático, mientras que las tiazolidindionas lo hacen en tejidos periféricos, comprobándose un efecto sinérgico de su asociación. En principio, la indicación se centraría en pacientes con un buen control prandial de la glucemia y elevación de la glucemia basal, que no se corrige totalmente con la metformina. Por lo tanto, en ausencia de contraindicación a alguno de los dos fármacos, puede resultar una combinación útil y eficaz, sobre todo en obesos o con sobrepeso.

**A10BA BIGUANIDA
METFORMINA**

+

**A10BG
TIAZOLIDINDIONAS**

PIOGLITAZONA

INDICADO

Combinación de Metformina e inhibidores DPP-4

Es quizá la asociación de elección en aquellos pacientes que no se controlen sólo con Metformina y en los que la obesidad sea un factor importante a tener en cuenta. Además tiene la ventaja de producir muchas menos hipoglucemias, por lo que

también puede ser de elección cuando por su forma de vida, las hipoglucemias supongan una amenaza para el paciente (personas que viven solas o con problemas para acceder por sus propios medios a la corrección de hipoglucemias eventuales).

A10BA BIGUANIDA METFORMINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	INDICADO
---------------------------------------	---	--	-----------------

Combinación de Metformina y otros hipoglucemiantes

Las glinidas constituyen una buena alternativa a las sulfonilureas, sobretudo en pacientes alérgicos y en pacientes con ingestas más irregulares, ya que su menor vida media preserva la célula β y les confiere un corto periodo de acción, disminuyendo las hiperglucemias postprandiales. En el caso de la repaglinida permite su uso en pacientes que presenten insuficiencia renal moderada.

Dado que los principios activos de ambos subgrupos presentan diferentes mecanismos de acción, la asociación de ellos no se considera duplicidad.

A10BA BIGUANIDA METFORMINA	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES GOMA GUAR REPAGLINIDA NATEGLINIDA EXENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA LIXISENATIDA DAPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA	INDICADO
---------------------------------------	---	---	-----------------

b) Combinaciones A10BB- SULFONILUREAS:

Combinación de Sulfonilureas y combinaciones de hipoglucemiantes orales

La asociación de sulfonilureas y combinaciones de hipoglucemiantes orales no se considera duplicidad salvo la combinación de glimepiride de 4mg con la asociación pioglitazona + glimepiride de 30/4mg por superar la dosis máxima de glimepirida (6mg/día).

A10BB SULFONILUREAS	+	A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA	INDICADO
--------------------------------	---	---	-----------------

**GLIBENCLAMIDA
CLORPROPAMIDA
GLIPIZIDA
GLIMEPIRIDA
GLISENTIDA
GLIQUIDONA
GLICAZIDA**

**METFORMINA +
SITAGLIPTINA**

**METFORMINA+
LINAGLIPTINA**

**METFORMINA+
SAXAGLIPTINA**

**METFORMINA+
ALOGLIPTINA**

**METFORMINA+
PIOGLITAZONA**

**PIOGLITAZONA+
GLIMEPIRIDE**

**METFORMINA +
DAPAGLIFLOZINA**

**METFORMINA +
CANAGLIFLOZINA**

**A10BB
SULFONILUREAS**

+

**A10BD
PIOGLITAZONA+
GLIMEPIRIDE 30/4mg**

DUPLICIDAD

Combinación de Sulfonilureas e Inhibidores de alfa- glucosidasa

Parece haberse demostrado útil en aquellos pacientes con mal control de las hiperglucemias postprandiales con sulfonilureas sóloas.

El problema de la combinación radica en que la acarbosa y el miglitol inhiben la disociación de disacáridos, por lo que ante una eventual hipoglucemia, no podríamos tratarla con los azúcares habituales por vía oral, sino que habría que recurrir a la administración oral de glucosa pura o bien a la vía intravenosa. Actualmente es una combinación poco utilizada.

**A10BB
SULFONILUREAS**

+

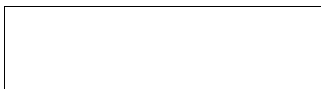
**A10BF INHIB.
DE LA α-GLUCOSIDASA**

INDICADO

**GLIBENCLAMIDA
CLORPROPAMIDA
GLIPIZIDA
GLIMEPIRIDA**

**ACARBOSA
MIGLITOL**

**GLISENTIDA
GLIQUIDONA
GLICAZIDA**



Combinación de Sulfonilureas y Tiazolidindionas (Glitazonas)

Ante el fracaso del control metabólico con sulfonilureas en monoterapia y en caso de contraindicación de la metformina, puede resultar útil esta combinación en pacientes obesos sin insuficiencia cardíaca y/o antecedentes de cardiopatía isquémica. Es conveniente dosificar las transaminasas a los tres meses y, como siempre que se utilizan glitazonas, tener en cuenta el riesgo de fracturas óseas.

**A10BB
SULFONILUREAS**

+

**A10BG
TIAZOLIDINDIONAS

PIOGLITAZONA**

INDICADO

**GLIBENCLAMIDA
CLORPROPAMIDA
GLIPIZIDA
GLIMEPIRIDA
GLISENTIDA
GLIQUIDONA
GLICAZIDA**

Combinación de Sulfonilureas e Inhibidores DPP-4

Esta asociación es una opción que puede usarse en aquellos pacientes intolerantes a metformina o en los que está contraindicada.

**A10BB
SULFONILUREAS**

+

**A10BH
INHIB. DPP-4**

INDICADO

**GLIBENCLAMIDA
CLORPROPAMIDA
GLIPIZIDA
GLIMEPIRIDA
GLISENTIDA
GLIQUIDONA
GLICAZIDA**

**SAXAGLIPTINA
VILDAGLIPTINA
SITAGLIPTINA
LINAGLIPTINA
ALOGLIPTINA**

Combinación de Sulfonilureas con otros hipoglucemiantes

Tanto las sulfonilureas como las glinidas (repaglinida y nateglinida) presentan mecanismos de acción diferentes, aunque los dos grupos son secretagogos.

Como norma general no deberían combinarse porque existen alternativas con más evidencia científica para actuar sobre glucemia basal y postprandial. Sin embargo, en pacientes diabéticos que tengan ya esta pauta instaurada, **con buen control**

metabólico (HbA1c) y no presenten efectos secundarios, **debería permitirse mantener su uso combinado.**

Se considera duplicidad la prescripción conjunta de sulfonilureas con repaglinida y nateglinida en pacientes no controlados. En el sistema de información se configura de forma que se permite la combinación de dichos medicamentos cuando el diagnóstico asociado a la prescripción sea uno de los siguientes (diabetes controlada):

250.00	DM sin mención de complicación – Tipo II no especificado, no establecida como incontrolada
250.10	Diabetes con cetoacidosis - Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.20	Diabetes con hiperosmolaridad – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.30	Diabetes con otro tipo de coma – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.40	Diabetes con manifestaciones renales – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.50	Diabetes con manifestaciones oftálmicas – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.60	Diabetes con manifestaciones neurológicas – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.70	Diabetes con trastornos circulatorios periféricos – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.80	Diabetes con otras manifestaciones especificadas – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada
250.90	Diabetes con complicación no especificada – Tipo II o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada

Comentario [M1]: Confirmar que esta regla de duplicidad está tal cual en la base de datos. LOS DIAGNÓSTICOS DE LA BBDD SON CORRECTOS. Realizar prueba comprobando que funciona bien

**A10BB
SULFONILUREAS**

**GLIBENCLAMIDA
CLORPROPAMIDA
GLIPIZIDA
GLIMEPIRIDA
GLISENTIDA
GLIQUIDONA
GLICAZIDA**

+

**A10BX OTROS
HIPOGLUCEMIANTES**

**REPAGLINIDA
NATEGLINIDA**

DUPLICIDAD

(salvo los diagnósticos indicados)

Comentario [M2]: Duda Alicia. Cuando indicamos que hay otros fcos con mayor evidencia, nos referimos solo a sulfa + glinidas, o a cualquier combinación de glinidas con otros ADO.

Para el resto de principios activos del subgrupo A10BX, estaría indicada la asociación con sulfonilureas.

**A10BB
SULFONILUREAS**

**GLIBENCLAMIDA
CLORPROPAMIDA
GLIPIZIDA**

+

**A10BX OTROS
HIPOGLUCEMIANTES**

**GOMA GUAR
EXENATIDA
LIRAGLUTIDA**

INDICADO

**GLIMEPIRIDA
GLISENTIDA
GLIQUIDONA
GLICAZIDA**

**LIXISENATIDA
ALBIGLUTIDA
DAPAGLIFLOZINA
EMPAGLIFLOZINA
CANAGLIFLOZINA**

c) Combinaciones A10BD- COMBINACIONES HIPOGLUCEMIANTES ORALES:

Combinación de asociaciones de hipoglucemiantes orales con inhibidores de la α -glucosidasa

La asociación de combinaciones de hipoglucemiantes orales con inhibidores de la α -glucosidasa estaría permitida dado que los fármacos presentan diferentes mecanismos de acción.

A10BD	+	A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA	INDICADO
METFORMINA + VILDAGLIPTINA			
METFORMINA + SITAGLIPTINA			
METFORMINA+ LINAGLIPTINA			
METFORMINA+ SAXAGLIPTINA			
METFORMINA + ALOGLIPTINA			
METFORMINA+ PIOGLITAZONA			
PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDE			
METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA			
METFORMINA + CANAGLIFLOZINA			
		ACARBOSA MIGLITOL	

Combinación de asociaciones de hipoglucemiantes orales con tiazolidindionas

La asociación de combinaciones de hipoglucemiantes orales con tiazolidindionas estaría permitida salvo en el caso de combinar Pioglitazona + Glimepiride con pioglitazona de 30mg por superar la dosis máxima de pioglitazona (45mg/día).

A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA METFORMINA+ PIOGLITAZONA PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA METFORMINA + CANAGLIFLOZINA	+	A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA	INDICADO (salvo excepción indicada)
---	---	--	--

A10BD PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDE	+	A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA 30mg	DUPLICIDAD
--	---	---	-------------------

Combinación de asociaciones de hipoglucemiantes orales con inhibidores de la DPP-4

La asociación de combinaciones de hipoglucemiantes orales con inhibidores de la DPP-4 no se considera duplicidad salvo en el caso de asociar diferentes gliptinas o la misma gliptina siempre y cuando se supere la dosis máxima recomendada (Sitagliptina y vildagliptina: 100mg/día y linagliptina y saxagliptina: 5mg/día).

A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 VILDAGLIPTINA	INDICADO
A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA	DUPLICIDAD

		SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	
A10BD METFORMINA + SITAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SITAGLIPTINA 25 y 50 mg	INDICADO
A10BD METFORMINA + SITAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SITAGLIPTINA 100mg SAXAGLIPTINA LINAGLIPTINA VILDAGLIPTINA ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
A10BD METFORMINA+ LINAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA VILDAGLIPTINA ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
A10BD METFORMINA+ SAXAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA 2,5mg	INDICADO
A10BD METFORMINA+ SAXAGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA 5mg SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA VILDAGLIPTINA ALOGLIPTINA	DUPLICIDAD
A10BD METFORMINA+ ALOGLIPTINA	+	A10BH ALOGLIPTINA 12,5mg y de 6,25mg	INDICADO
A10BD METFORMINA+ ALOGLIPTINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA VILDAGLIPTINA ALOGLIPTINA 25mg	DUPLICIDAD

* No se puede insertar en las reglas de duplicidad anteriores los principios activos ALOGLIPTINA ni la combinación METFORMINA + ALOGLIPTINA por no estar visible ni prescribible.

A10BD METFORMINA+ PIOGLITAZONA PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA METFORMINA + CANAGLIFLOZINA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA VILDAGLIPTINA ALOGLIPTINA	INDICADO
---	---	--	-----------------

Combinación de asociaciones de hipoglucemiantes orales con otros hipoglucemiantes

La asociación de combinaciones de hipoglucemiantes orales con otros hipoglucemiantes no se considera duplicidad dado que presentan mecanismos de acción diferentes.

A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA METFORMINA+ PIOGLITAZONA PIOGLITAZONA+ GLIMEPIRIDE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES GOMA GUAR REPAGLINIDA NATEGLINIDA	INDICADO
---	---	--	-----------------

**METFORMINA +
CANAGLIFLOZINA**

**A10BD
METFORMINA +
VILDAGLIPTINA**

**METFORMINA +
SITAGLIPTINA**

**METFORMINA+
LINAGLIPTINA**

**METFORMINA+
SAXAGLIPTINA**

**METFORMINA +
ALOGLIPTINA**

**METFORMINA+
PIOGLITAZONA**

**PIOGLITAZONA+
GLIMEPIRIDE**

+

**A10BX OTROS
HIPOGLUCEMIANTES**

**DAPAGLIFLOZINA
EMPAGLIFLOZINA
CANAGLIFLOZINA**

INDICADO

A10BD

**METFORMINA +
DAPAGLIFLOZINA**

**METFORMINA +
CANAGLIFLOZINA**

+

**A10BX OTROS
HIPOGLUCEMIANTES**

**DAPAGLIFLOZINA
EMPAGLIFLOZINA
CANAGLIFLOZINA**

DUPLICIDAD

*No se inserta en la regla de duplicidad la combinación METFORMINA + CANAGLIFLOZINA por no estar visible ni prescribible.

A10BD

**METFORMINA+
PIOGLITAZONA**

**PIOGLITAZONA+
GLIMEPIRIDE**

**METFORMINA +
DAPAGLIFLOZINA**

**METFORMINA +
CANAGLIFLOZINA**

+

**A10BX OTROS
HIPOGLUCEMIANTES**

**EXENATIDA
LIRAGLUTIDA
ALBIGLUTIDA
LIXISENATIDA**

INDICADO

A10BD METFORMINA + VILDAGLIPTINA METFORMINA + SITAGLIPTINA METFORMINA+ LINAGLIPTINA METFORMINA+ SAXAGLIPTINA METFORMINA + ALOGLIPTINA	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES EXENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA LIXISENATIDA	OFF-LABEL
--	---	--	------------------

* No se puede insertar en la regla de duplicidad la combinación METFORMINA + ALOGLIPTINA por no estar visible ni prescribible.

d) Combinaciones A10BF- INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA:

Combinación de inhibidores de la α -glucosidasa con tiazolidindiones

La asociación de inhibidores de la α -glucosidasa con tiazolidindiones no se considera duplicidad dado que presentan diferentes mecanismos de acción.

A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA ACARBOSA MIGLITOL	+	A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA	INDICADO
---	---	--	-----------------

Combinación de inhibidores de la α -glucosidasa con inhibidores de la DPP-4

La asociación de inhibidores de la α -glucosidasa con inhibidores de la DPP-4 no se considera duplicidad dado que presentan diferentes mecanismos de acción.

A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA ACARBOSA MIGLITOL	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	INDICADO
---	---	--	-----------------

Combinación de inhibidores de la α -glucosidasa con otros hipoglucemiantes

La asociación de acarbosa o miglitol con otros hipoglucemiantes está permitida salvo con análogos GLP1 cuya combinación requiere justificación mediante formulario de medicamentos en situación especial según información de ficha técnica.

A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA ACARBOSA MIGLITOL	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES GOMA GUAR REPAGLINIDA NATEGLINIDA DAPAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	INDICADO
A10BF INHIB. DE LA α-GLUCOSIDASA ACARBOSA MIGLITOL	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA	OFF-LABEL

e) Combinaciones A10BG- TIAZOLIDINDIONAS:

Combinación de Tiazolidindionas (Glitazonas) e inhibidores DPP-4

Son una asociación aprobada y que podría ser la elección en aquellos pacientes sin insuficiencia renal, ni riesgo de fracturas o de insuficiencia cardiaca, en los que además la hipoglucemia pueda ser un riesgo y no podamos utilizar la metformina. Los resultados esperables son similares a los que podremos encontrar en la asociación con metformina.

A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA	+	A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	INDICADO
--	---	--	-----------------

Combinación de Tiazolidindionas (Glitazonas) y otros hipoglucemiantes

La asociación de pioglitazona está permitida con otros hipoglucemiantes como las glinidas y análogos GLP1 dado que presentan diferente mecanismo de acción.

A10BG TIAZOLIDINDIONAS PIOGLITAZONA	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES GOMA GUAR REPAGLINIDA NATEGLINIDA EXENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA LIXISENATIDA DAPAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	INDICADO
--	---	--	-----------------

f) Combinaciones A10BH- INHIBIDORES DPP-4:

Combinación de inhibidores de la DPP4 y otros hipoglucemiantes

La asociación de gliptinas con otros hipoglucemiantes está indicada salvo con análogos GLP1 cuya combinación requiere justificación mediante formulario de medicamentos en situación especial según información de ficha técnica.

A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES GOMA GUAR REPAGLINIDA NATEGLINIDA DAPAGLIFLOZINA EMPAGLIFLOZINA CANAGLIFLOZINA	INDICADO
--	---	---	-----------------

A10BH INHIB. DPP-4 SAXAGLIPTINA VILDAGLIPTINA SITAGLIPTINA LINAGLIPTINA ALOGLIPTINA	+	A10BX OTROS HIPOGLUCEMIANTES EXENATIDA LIXISENATIDA LIRAGLUTIDA ALBIGLUTIDA	OFF-LABEL
--	---	---	------------------

9.- Análisis duplicidad a nivel 2 del subgrupo A10 – FÁRMACOS USADOS EN DIABETES

En pacientes tratados con dos fármacos, con mal control metabólico, el siguiente paso terapéutico es la insulinización. Exceptuando los casos de resistencia a la insulinización, no existen «ventajas» para retrasar la introducción de la insulina en el régimen terapéutico tras el fracaso de una terapia combinada doble. El beneficio a largo plazo y la seguridad de una triple terapia oral frente a la insulinización son

incierto, ya que el seguimiento en los diferentes ensayos clínicos no llega más allá de los 12 meses.

Por tanto, la asociación de insulina e hipoglucemiantes orales estaría indicado salvo en caso de combinar una insulina basal (de acción lenta, intermedia o bifásica) con exenatida semanal cuya combinación requiere justificación mediante formulario de medicamentos en situación especial según información de ficha técnica.

A10A INSULINAS	+	A10B HIPOGLUCEMIANTES ORALES	INDICADO
A10AC – INTERMEDIA A10AD INTERMEDIA Y RÁPIDA A10AE - LENTA	+	A10BX EXENATIDA SEMANAL	OFF-LABEL