



Ebaluazio txosten osoa: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

ENPAGLIFLOZINA/METFORMINA

Enpagliflozina: Morbimortalitate emaitzak eman dituen lehen SGLT2 inhibitzailea, eztabaidagarriak badira ere

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientek: Arto-almidoia

▼ SYNJARDY®

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezetarekin

(Boehringer Ingelheim International GmbH)

Merkaturatze-data: 2016ko martxoa

5 mg/1.000 mg, 60 mintzez estalitako 60 konprimatu (59,95 €)

Ebaluazio-data: 2016ko martxoa

12,5 mg/1.000 mg, 60 mintzez estalitako 60 konprimatu (59,95 €)

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Enpagliflozina/metformina 2. motako sodio-glukosaren baterako garraiatzailearen (SGLT2) inhibitzaile itzulgarri baten konbinazioa da, dosi finkotan. Baimenduta dago 2. motako diabetes mellitusaren (DM2) tratamendurako, dietaren eta ariketa fisikoaren osagarri gisa, paziente helduen kontrol glukemikoa hobetzeko, honako kasu hauetan: monoterapien onartutako gehieneko metformina dosiekin behar adinako kontrola lortzen ez dutenean; edo, beste medikamentu antihipergluzemiagarri batzuekin batera (intulina barne) onartutako gehieneko metformina dosiak jasota ere, behar adinako kontrol glukemikoa lortzen ez dutenean.

Saiakuntza pibotalen baterako analisiak HbA_{1c}-ren murrizketa klinikoki esanguratsua erakutsi zuen 24 asteko tratamenduaren ostean ENPA/METekin tratatutako pazienteen artean (sulfonilurea edo pioglitazonarekin lotuta edo ez). Batez besteko alde doituia vs MET+ plazebo -% 0,58 da ENPA 10 mg+MET dosirako, eta -% 0,62 ENPA 25 mg+MET dosirako.

EMPA-REG OUTCOME ikerketaren emaitzek erakutsi dutenez, DM2 duten pazienteen glukemia murrizteko tratamendu estandarri enpagliflozina gehituta, apur bat murrizten da gertakari kardiobaskular larrien kopurua, hilkortasun kardiobaskularren lepotik nagusiki. Hala ere, emaitza horiek eztabaidagarriak dira, aintzat hartuz gero entseguaren metodologiak dituen mugak. Ikusi [enpagliflozinaren fitxa](#).

Enpagliflozina/metforminaren segurtasun-profila gainerako SGLT2 inhibitzaileen antzekoa da. Hauek dira kontrako erreakzio nagusiak: gernu-aparatuko eta genitaletako infekzio fungikoen arriskua, sinkopea, hipotentsioa eta giltzurrunetan kaltea. Merkaturatu osteko fasean zetoazidosi diabetikoko kasu larriak jakinarazi dira gliflozinekin lotuta eta anken mozketak ez traumatikoa izateko arriskua kanagliflozinarekin lotuta. Horiek horrela, AEMPSek segurtasun bi ohar egin ditu, gliflozinekin kontrako efektu horien agerpena zaintzeko premia gogorarazteko.

Medikamentua emateko moduak (egunean bi aldiz) ez dakar abantailarik beste aukerekin alderatuta. Kostua sulfonilureak + metforminarena baina altuagoa da, eta dosi finkoetan eskuragarri dauden gliflozina eta metforminadun gliptina gainontzeko konbinazioen antzekoa; salbuespena garestiagoa den kanagliflozina 300 mg/metformina da.

Horregatik guztiagatik, enpagliflozina/metformina DM2 tratatzeko beste aukera bat gehiago besterik ez da, eta terapia bikoitz eta hirukoitzetan bakarrik har daiteke kontuan aukera gisa, betiere pazienteak honako baldintzak betez gero: giltzurrunen iragazketa glomerularra > 60 ml/min izatea (kontu berezia izan behar da adinean aurrera doazen pazienteekin), ehunen hipoxia sor dezakeen gaixotasun akuturik edo kronikorik ez izatea, eta sulfonilureak erabiltzea egokia ez izatea edo pazienteak horiek ez tolerantzea.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa aterata da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Katalunia eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gerta-tzen diren aurrekuntza zientifikoen arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA⁹

2 motako diabetes mellitusa (DM2) tratatzeko, dietaren eta ariketa fisikoaren osagarri gisa, paziente helduen kontrol gluzemikoa hobetzeko, honako kasu hauetan:

- Monoterapiaren onartutako gehieneko metformina dosiekin behar adinako kontrola lortzen ez dutenean.
- Beste medikamentu antihipergluzemiagarri batzuekin batera (intulina barne) onartutako gehieneko metformina dosiak jasotzen badituzte ere, behar adinako kontrol gluzemikoa lortzen ez dutenean.
- Enpagliflozina/metformina konbinazioa lehen ere jaso duten pazienteetan, beste pilula batzuekin.

Gomendatutako dosia: Egunean 10 mg edo 25 mg-ko enpagliflozina dosia ahotik hartu behar da (pilula bat, egunean bi aldiz, otorduetan), eta ez da gaituzte behar eguneko 2.000 mg-ko gehieneko metformina dosia. Pilulak osorik irentsi behar dira.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA⁹⁻¹⁰

Saiakuntza pibotalen baterako analisiak HbA_{1c}-ren murrizketa klinikoki esanguratsua erakutsi zuen 24 asteko tratamenduen ostean ENPA/METekin tratatutako pazienteen artean (sulfonilurea edo pioglitazonarekin lotuta edo ez). Batez besteko diferentzia doitu vs MET+ plazebo -% 0,58 da ENPA 10 mg+MET dosirako, eta -% 0,62 ENPA 25 mg+MET dosirako.

Konparatzaile aktiboarekin egindako azterketa bakarrak ezarri zenez, ENPA 25 mg+MET erabiltzeak ez ditu emaitza kaskarragoak ematen glimepirida (1-4 mg/egun)+MET erabiltzeak baino, aldea -0,11 (% 95eko konfiantza-tartea: -0,20;-0,01) izan baitzen 104 asteko tratamenduen ostean. Estatistikoki emaitza hobea izan arren, alde hori ez da klinikoki garrantzitsuztat jotzen.

ENPA/MET+intulina eta plazebo+MET+intulina saiakuntzak alderatuz egindako baterako beste analisi batek erakutsi zuenez, 10 eta 25 mg-ko ENPA erabilita HbA_{1c} murrizketa esanguratsua ematen ziren (-% 0,50 eta -% 0,57 hurrenez hurren) 18 asteren ostean. Luzera begira badirudi 10 mg ENPAko ENPA/MET dosiak ez duela HbA_{1c} murrizketa mantentzen 18. asteko emaitzekin alderatuta; 25 mg-koak, berriz, bai. Azterketan jasotako saiakuntzetako batean, 78. astean murrizketa esanguratsua izan ziren: -% 0,36 ENPA 10 mg+MET+intulina basal kasurako eta -% 0,66 ENPA 25 mg+MET+intulina basal kasurako. Beste azterketa batean, 52. astean HbA_{1c} murrizketa txikiagoa zela egiaztatu zen: -% 0,39 ENPA 10 mg+MET+intulina hainbat dosi kasurako eta -% 0,50 ENPA 25 mg+MET+intulina hainbat dosi kasurako.

Era berean, enpagliflozina/metforminarekin tratatutako taldeetan murrizketak nabaritu ziren gorputzaren pisuan (1,8-2,0 kg)¹⁰.

Epe luzeko segurtasun kardiobaskularra ebaluatzeko entsegu klinikoan (EMPA-REG OUTCOME¹³) DM2 eta gaixotasun kardiobaskularra diagnostikatuta zituzten 7.020 paziente sartu ziren, 3,1 urteko batez besteko jarraipenarekin. Helburu nagusia zen enpagliflozinen ez-gutxiagotasuna frogatzea, plazeboaren aldean, gertakari kardiobaskular larriei dagokienez (heriotza kardiobaskularra, miokardioko infartu ez-hilgarria eta istripu zerebrobaskular ez-hilgarria). Aldagai primarioaren hazard ratioa (HR) 0,86 izan zen (% 95eko konfiantza-tartea: 0,74tik 0,99ra), eta plazeboarekin egin zen alderaketa (oinarriko tratamenduari gehituta). Emaitza horrek ez-gutxiagotasun eta nagusitasun estatistikoa adierazi zituen, plazeboaren aldean. Aldiz, saiakuntza horren gaineko zalantzak daude: ikusi [enpagliflozinen fitxa](#).

SEGURTASUNA

Kontrako erreakzioak

Enpagliflozinen segurtasun-profilak lotura du bere giltzurruneko ekintza-mekanismoarekin; izan ere, glukosuria lotuta dago gernu- aparatuko infekzioekin eta genitaleko infekzio fungikoekin, eta diuresi osmotikoak bolumen-deplezioa sorraz dezake. Horrez gain, metforminaren ondorio kaltegarri ohikoak gastrointestinalak izaten dira⁹.

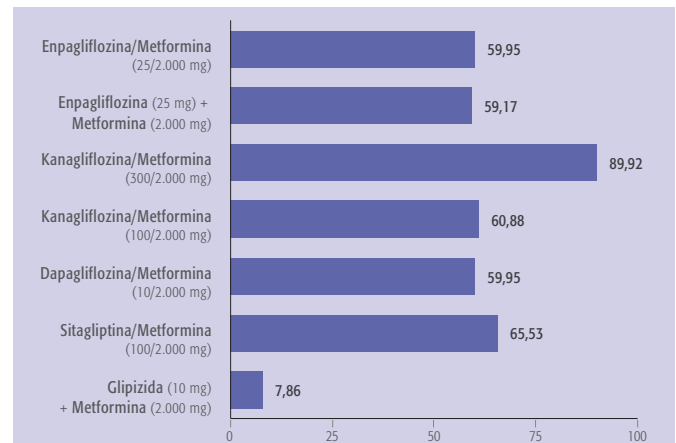
Hipogluzemia larriaren maiztasuna txikia izan zen (<%1) eta plazebo+MET kasuaren antzekoa. Gluzemia murrizteko gaitasun ezaguna duten tratamenduekin konbinatuta (sulfonilurea edo intulina), ikusi zen gora egin zuela hipogluzemien intzidentziak¹⁰⁻¹¹.

Zetoazidosi diabetikoko kasu larriak jakinarazi dira SGLT2 inhibitzaile bidezko tratamendurekin lotuta. 2015eko ekainean, AEMPSek [segurtasun-ohar bat](#) argitaratu zuen, adieraziz zetoazidosi diabetikoko kasu larriak jakinarazi direla kanagliflozina, dapagliflozina eta enpagliflozina¹⁶ tratamendurekin lotuta. 2017ko otsailean AEMPSek beste [segurtasun-ohar bat](#) publikatu zuen, anken mozketak ez traumatikoa izateko arriskua kanagliflozinekin lotuta izan diren kasuez informatuz eta, ohartaraziz kontrako efektu honekin gliflozina guztiekin kontuz ibili behar dela.

Egoera berezietako erabilera⁹

- **Giltzurrun-gutxiegitasuna.** Ez da erabili behar iragazte glomerularra < 60 ml/min bada. Tratamendua hasi aurretik giltzurrun-funtzioa monitorizatu egin behar da, baita giltzurrun-funtzioa gutxitu dezaketen beste medikamentu batzuk gehitzen badira ere. Hori bai, gutxienez urtean behin monitorizatu behar da kasu guztietan.
- **Gibelesko gutxiegitasuna.** Ez da berau erabiltzea gomendatzen.
- **≥ 75 urteko pazienteak:** kontuz jokatu behar da, deshidratazioa, hipobolemia eta hipotentsio arriskua handiagoa baita.
- **≥ 85 urteko pazienteak:** ez da berau erabiltzea gomendatzen.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€)/ 30 EGUN



Bot Plus, 2016ko urria

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Gida klinikoek DM2ren tratamendu farmakologiko mailakatu eta bereziki gomendatzen dute. Metformina dosi hobeezinekin eta atxikidura egokiarekin kontrol egokia lortzen ez denean, hurrengo maila sulfonilurea gehitzean datza. Metforminarekiko edo sulfonilureekiko intolerantziaren edo kontraindikazioaren kasuan, ordezkotza gisa, honako hauek hauta daitezke, paziente bakoitzaren ezaugarrien arabera: metiglinidak, pioglitazona, gliptinak eta gliflozina. Terapia bikoitza erabilia ere kontrol gluzemikoa urria denean, intusulinazioa aholkatu ohi da. GLP-1en analogoak terapia bikoitzetan erabiltzeko aukera GMI ≥ 35 kg/m² duten pazienteetara mugatu beharko litzateke, betiere, gainera, gainontzeko aukerak kontraindikaturak badaude, toleratzen ez badira edo eraginkorrak izan ez badira. Intusulinizatze arazoak dituzten gaixoengan, ahozko terapia hirukoitza da ordezkotza aukera⁸.

Dirudenez, DM2 eta gaixotasun kardiobaskularra diagnostikatuta dituzten pazienteen kasuan, gluzemia murrizteko tratamenduari enpagliflozina gehitzeak hilkortasun kardiobaskularra murrizten du (EMPA-REG OUTCOME¹³). Hala ere, saiakuntzaren metodologiak berak sortzen dituen zalantzak tarteko, emaitzak eztabaidagarriak dira.

Aukera baten edo bestearen aldeko hautuak irizpide klinikoak izan behar ditu oinarri, baita eraginkortasunarekin lotutakoak ere. Dosiaren arabera aztertuta, garestiagoa den kanagliflozina 300 mg/metforminaren kasuan salbu, kanagliflozina/metformina erabiltzearen eguneko kostua osagai bakarrekiko konprimatuak bereizita erabiltzearen antzekoa da, baita dosi finkoetan eskura dauden gliflozina eta metforminadun gliptina gainontzeko konbinazioen antzekoa ere.

Dosi finkoko enpagliflozina/metformina konbinazioa, beste gliflozina batzuen eta metforminaren konbinazioa bezala, aukera bat izan daiteke giltzurrunen iragazketa glomerularra > 60 ml/min duten pazienteen kasuan (kontu berezia izan behar da adinean aurrera doazen pazienteekin), baldin eta ehunen hipoxia sor dezakeen gaixotasun akuturik edo kronikorik ez badute, eta sulfonilureak (edo sulfonilurea-konbinazioak) edo beste tratamendu batzuk, intulina barne, erabiltzea egokia ez bada edo horiek toleratzen ez badituzte. Intusulinarekin egindako tratamendu konbinaturik dagokionez, ENPA/MET asoziazioa tratamendu aukera bat izan daiteke sulfonilureak erabiltzea egokia ez denean.

Erreferentzia bibliografiko guztiak ENPAGLIFLOZINA/METFORMINAREN PT-EMPAGLIFLOZINA_MET/17/2017.V2 2017/06/08 EBALUAZIO TXOSTENEAN daude eskuragarri, helbide honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA

Empagliflozina: primer inhibidor de SGLT2 con resultados de morbi-mortalidad, aunque controvertidos

Nombre comercial y presentaciones:

▼ SYNJARDY®

(Boehringer Ingelheim International GmbH)

5 mg/1.000 mg, 60 comprimidos recubiertos con película (59,95 €)

12,5 mg/1.000 mg, 60 comprimidos recubiertos con película (59,95 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Almidón de maíz

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Marzo 2016

Fecha de evaluación: Marzo 2016

Procedimiento de autorización: Centralizado

Empagliflozina/metformina es una combinación a dosis fijas de un inhibidor reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y metformina. Se ha autorizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos que, o bien no logran un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia; o que, a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logran un control glucémico adecuado.

El análisis conjunto de los ensayos pivotaes mostró una disminución clínicamente significativa en la HbA_{1c} tras 24 semanas de tratamiento en aquellos pacientes tratados con EMPA/MET (asociado o no a sulfonilurea o pioglitazona). La diferencia media ajustada vs. MET+ placebo fue de -0,58% para la dosis de EMPA 10 mg+MET y de -0,62% para la dosis de EMPA 25 mg+MET.

Los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME muestran que la adición de empagliflozina al tratamiento hipoglucemiante estándar de pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida produce una leve reducción en el número de eventos cardiovasculares mayores a expensas principalmente de la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, estos resultados son controvertidos teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas que tiene el ensayo. [Ver Ficha empagliflozina.](#)

El perfil de seguridad de empagliflozina/metformina es similar al resto de los inhibidores de SGLT2. Las principales reacciones adversas son: riesgo de infecciones urinarias y genitales fúngicas, síncope, hipotensión y daño renal. Durante la etapa post-comercialización se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética con las gliflozinas e incremento del riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores con canagliflozina. Por ello, la AEMPS ha emitido sendas notas de seguridad recordando la necesidad de vigilar la aparición de estos efectos adversos con las gliflozinas.

Su pauta de administración, dos veces al día, no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles. Su coste es superior al de las sulfonilureas + metformina y similar al de las demás combinaciones a dosis fijas de gliflozinas y gliptinas con metformina disponibles, a excepción de canagliflozina 300 mg/metformina cuyo coste es superior.

Por todo ello, empagliflozina/metformina es una alternativa más de tratamiento de la DM2 y únicamente podría considerarse una opción en doble o triple terapia, en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, con especial precaución en pacientes con edad avanzada, que no presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilureas.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



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@euskadi.eus

En esta evaluación han participado 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.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA⁹

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos:

- que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia,
- que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado, o
- ya tratados con la combinación de empagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

Dosis recomendada: Administración por vía oral, un comprimido dos veces al día con las comidas, usando la dosis diaria de 10 mg o 25 mg de empagliflozina y sin exceder la dosis máxima diaria de 2.000 mg de metformina. Los comprimidos se deben tragar enteros.

EFICACIA CLÍNICA⁹⁻¹⁰

El análisis conjunto de los ensayos pivotaes mostró una disminución clínicamente significativa en la HbA_{1c} tras 24 semanas de tratamiento en aquellos pacientes tratados con EMPA/MET (asociado o no a sulfonilurea o pioglitazona). La diferencia media ajustada vs. MET+ placebo fue de -0,58% para la dosis de EMPA 10 mg+MET y de -0,62% para la dosis de EMPA 25 mg+MET.

El único estudio frente a comparador activo estableció la no inferioridad de EMPA 25 mg+MET frente a glimepirida (1-4 mg/día)+MET con una diferencia de -0,11 (IC95% -0,20;-0,01) tras 104 semanas de tratamiento. A pesar de que mostró superioridad estadística, la diferencia no se considera clínicamente relevante.

Otro análisis conjunto de los ensayos de EMPA/MET+insulina frente a placebo+MET+insulina a las 18 semanas mostró reducciones significativas de HbA_{1c} de -0,50% y -0,57% con EMPA 10 y 25 mg respectivamente. A largo plazo parece que la dosis de EMPA/MET de 10 mg de EMPA no mantiene el efecto sobre la reducción de la HbA_{1c} con respecto a los resultados de la semana 18, pero sí la de 25 mg. En uno de los ensayos incluidos, a la semana 78, se consiguieron reducciones significativas, de -0,36% para EMPA 10 mg+MET+insulina basal y de -0,66% para EMPA 25 mg+MET+insulina basal. En el otro estudio, a la semana 52, también se observó una menor reducción de la HbA_{1c} siendo -0,39% para EMPA 10 mg+MET+insulina dosis múltiples y de -0,50% para EMPA 25 mg+MET+insulina dosis múltiples.

Por otra parte, se observaron descensos en el peso corporal en los grupos de tratamiento con empagliflozina/metformina (1,8 - 2,0 kg)¹⁰.

En el ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo (EMPA-REG OUTCOME¹³) se incluyeron 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, seguimiento medio 3,1 años. Su objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de empagliflozina frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal). La hazard ratio (HR) para la variable primaria fue de 0,86 (IC95%: 0,74 a 0,99) comparado con placebo (añadido al tratamiento de base). Este resultado demostró la no inferioridad y la superioridad estadística frente a placebo. Sin embargo, existen dudas sobre este ensayo: ver [ficha empagliflozina](#).

SEGURIDAD

Reacciones adversas

Su perfil de seguridad está relacionado con el mecanismo de acción renal de empagliflozina, ya que la glucosuria está relacionada con el aumento de las infecciones urinarias, infecciones genitales fúngicas y la diuresis osmótica puede producir depleción de volumen. Asimismo, los efectos adversos más frecuentes con metformina son los gastrointestinales⁹.

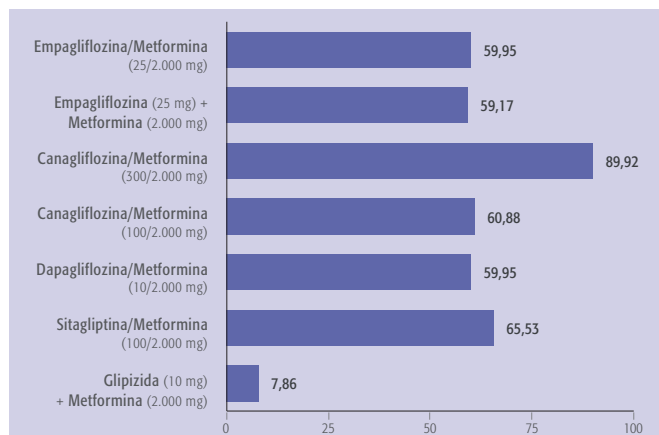
La frecuencia de hipoglucemia grave fue baja (<1%) y similar a la de placebo+MET. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (sulfonilurea o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias¹⁰⁻¹¹.

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores de SGLT2. En junio de 2015, se publicó una nota de seguridad de la AEMPS indicando que se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina¹⁶. En febrero de 2017 la AEMPS publicó otra [nota de seguridad](#) informando del incremento del riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores con canagliflozina y haciéndolo extensivo a todas las gliflozinas.

Uso en situaciones especiales⁹

- **Insuficiencia renal.** No debe utilizarse si filtrado glomerular < 60 ml/min. Monitorizar la función renal antes de iniciar el tratamiento, al añadir otros medicamentos que puedan reducir la función renal y al menos anualmente.
- **Insuficiencia hepática.** No se recomienda su uso.
- **Pacientes ≥ 75 años:** precaución por un mayor riesgo de deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Pacientes ≥ 85 años: no se recomienda su uso.

COSTE TRATAMIENTO(€/ 30 DÍAS)



Bot Plus, octubre 2016.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías clínicas recomiendan un tratamiento farmacológico escalonado e individualizado de la DM2. Cuando no se logra un control adecuado con metformina, a dosis óptima y con adherencia adecuada, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea. En caso de intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilureas puede seleccionarse como alternativa, según las características de cada paciente: metiglinidas, pioglitazona, gliptinas y gliflozinas. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. El uso de los análogos del GLP-1 en biterapia debería restringirse a pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² cuando las demás opciones están contraindicadas, no se han tolerado o no han sido eficaces. La triple terapia oral constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización⁸.

La empagliflozina añadida al tratamiento hipoglucemiante en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida parece reducir la mortalidad cardiovascular (EMPA-REG OUTCOME¹³). Sin embargo, estos resultados son controvertidos teniendo en cuenta las dudas metodológicas que tiene el ensayo.

La elección entre las alternativas debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, a excepción de canagliflozina 300 mg/metformina cuyo coste es superior, el coste/día de empagliflozina/metformina es similar al de la administración de los monocomponentes en comprimidos separados y similar al de las demás combinaciones a dosis fijas de gliflozinas y gliptinas con metformina disponibles.

La combinación a dosis fijas de empagliflozina/metformina, al igual que la combinación de otras gliflozinas con metformina, podría considerarse una opción en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, siempre que no presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, bien cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilureas, bien en combinación con una sulfonilurea cuando otros tratamientos, incluida la insulinización, no se consideren adecuados. Con respecto al tratamiento combinado con insulina, la asociación de EMPA/MET podría considerarse una opción más de tratamiento, cuando una sulfonilurea no se considere adecuada.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA PT-EMPAGLIFLOZINA_MET/17/2017.V2 08/06/2017 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cvime/>