



Ebaluazio txosten osoa: _____

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

ENPAGLIFLOZINA

Morbimortalitate emaitzak eman dituen lehen SGLT2 inhibitzailea, eztabaidagarriak badira ere: murrizten du heriotza-tasa kardiobaskularra? EMA aztertzen ari da

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

▼ **JARDIANCE®**

(Boehringer Ingelheim International GmbH)

10 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula (55,45 €)

25 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula (55,45 €)

Nahitaez aitortu beharreko eszipientek:

Laktosa eta sodio-kroskarmelosa

Medikamentua emateko baldintzak:

Mediku-errezetarekin

Ebaluazio-data:

2016ko martxoa

Merkaturatze-data:

2015eko apirila

Baimentze-prozedura:

Zentralizatua

Enpagliflozina, 2 motako sodio-glukosa ko-garriatzailearen (SGLT2) hirugarren inhibitzaile antidiabetikoa da. 2 motako diabetes mellitusaren monoterapiarako baimenduta dago, dietak eta ariketak kontrol egokirik lortzen ez dutenean eta metformina ez denean egokia, intolerantzia dela eta. Diabetesaren kontrako beste medikamentuekin batera tratamendu konbinatuan ere baimenduta dago, baita insulinarekin ere, horiek ez badute gluzemiaren kontrol egokia lortzen.

Enpagliflozinak $-0,38\%$ eta $-0,85\%$ arteko HbA_{1c} murrizketak lortu ditu DM2 duten pazienteetan, plazeboaren aldean, ausazko entsegu klinikoetan, monoterapiaren eta diabetesaren aurkako beste botika batzuekin batera. Dirudienek, DM2 eta gaixotasun kardiobaskularra duten pazienteen gluzemia murrizteko tratamenduari gehituta, enpagliflozinak hilkortasun kardiobaskularra murrizten du. EMPA-REG OUTCOME ikerketaren emaitzek erakutsi dutenez, DM2 duten pazienteen gluzemia 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. EMAk oraindik ez ditu sartu emaitza horiek medikamentuaren fitxa teknikoan.

Enpagliflozinaren segurtasun-profila gainerako SGLT2en antzekoa da. Hauek dira kontrako erreakzio nagusiak: infekzio genitalen arriskua, sinkopea, hipotentsioa eta giltzurrunetan kaltea. Merkaturatu osteko fasean zetoazidosi diabetikoko kasu larriak jakinarazi dira. Horiek horrela, AEMPSek segurtasun-ohar bat egin du, kontrako efektu horren agerpena zaintzeko premia gogorazteko.

Egunean behin hartzen denez, emateko moduak ez du abantailarik beste aukerekin alderatuta; kostua handiagoa da sulfonilureekin eta pioglitazonarekin alderatuta, antzekoa gliptinekin eta SGLT2aren beste inhibitzaile batzuekin alderatuta, eta txikiagoa GLP-1en analogoekin alderatuta.

Horregatik guztiagatik, enpagliflozina beste tratamendu-aukera bat izan daiteke biterapiako tratamenduan eta hirukoitzean, iragazketa glomerularra >60 ml/min duten pazienteekin. Arreta berezia jarri behar zaie adineko pazienteei, kontraindikazioak edo intolerantzia badago erabilera lehenetsitako beste antidiabetiko batekin (metformina, sulfonilurea eta/edo insulina).

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako 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
urriega

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



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera 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, Aragoi, Gaztela eta Leon, Katalunia, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunearan jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA⁹

2 motako diabetes mellitusa (DM2) tratatzeko, paziente helduentzat, kontrol gluzemikoa hobetzeko, kasu hauetan: (i) monoterapien: dietak eta ariketak berez gluzemia-kontrol egokia ematen ez digutenean, intolerantzia dela-eta, metforminaren erabilera egokia ez den pazienteen kasuan; (ii) tratamendu osagarria, gluzemia murrizteko beste medikamentu batzuekin konbinatuta, intsulina barne, dietarekin eta ariketarekin batera, horiek gluzemia-kontrol egokia ematen ez dutenean.

Gomendatutako dosia: 10 mg-ko dosia ahoz, egunean behin, janariarekin edo janaririk gabe. Gehieneko dosia eguneko 25 mg da. Pilulak osorik irenssi behar dira.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA⁹⁻¹⁰

Eraginkortasunari dagokionez, enpagliflozina $-0,74$ (10 mg) eta $-0,85$ (25 mg) arteko HbA_{1c} murrizketa batekin lotu zen, **monoterapien** eta plazeboaren aldean.

Terapia bikoitzean, metforminarekin batera, 24. astera nabarmen murriztu zen HbA_{1c} plazeboaren aldean: $-0,57$ eta $-0,64$, 10 mg-ko eta 25 mg-ko dosietarako, hurrenez hurren.

Terapia bikoitzean konparatzaile aktibo batekin (glimepirida) alderatuz egindako ikerketa bakarrean, ikusi zuten 25 mg enpagliflozinak, glimepiridaren aldean HbA_{1c} murrizketa ez-gutxiagokoa eta hobea lortu zuela: $-0,66$ eta $-0,55$, hurrenez hurren. Nagusitasun estatistikoa frogatu arren ($p=0,0152$), HbA_{1c} murrizketan izandako aldea ($-0,11$) ez da klinikoki esanguratsutzat jotzen.

Terapia hirukoitzean ere, MET+sulfonilurearekin batera, HbA_{1c} murrizketa klinikoki esanguratsuak lortu zituen enpagliflozinak plazeboaren aldean ($-0,64$ 10 mg-ko dosirako eta $-0,59$ 25 mg-ko dosirako). Horrez gain, antzeko emaitzak ikusi ziren, plazeboaren aldean, enpagliflozina MET+pioglitazonarekin konbinatu zenean ($-0,48$ 10 mg-rekin eta $-0,61$ 25 mg-rekin). Plazeboarekin alderatuz egindako beste bi ikerketatan, enpagliflozina intsulinarekin eta diabetesaren kontrako aho bidezko beste botika batzuekin konbinatuta, alde nabarmenak ikusi ziren HbA_{1c} murrizketan enpagliflozinaren adararean.

Era berean, enpagliflozinarekin tratatutako taldeetan murrizketak ikusi ziren gorputzaren pisuan (1,8-2,0 kg)¹⁰.

Epe luzeko segurtasun kardiobaskularra ebaluatzeko entsegu klinikoan (EMPA-REG OUTCOME¹¹) DM2 eta ezarritako gaixotasun kardiobaskular bat zuten 7.020 paziente sartu ziren, 3,1 urteko batez besteko jarraipenarekin. Helburu nagusia zen enpagliflozinaren ez-gutxiagotasuna frogatzea, plazeboaren aldean, gertakari kardiobaskular larriei dagokienez (heriotza kardiobaskularra, miokardioko infartu ez-hilgarria eta istripu zerebroaskular ez-hilgarria). Aldagai primarioaren *hazard ratioa* (HR) 0,86 izan zen (IC95%: 0,74tik 0,99ra) plazeboaren aldean (oinarriko tratamenduari gehituta). Emaitza horrek ez-gutxiagotasun eta nagusitasun estatistikoa adierazi zuen, plazeboaren aldean.

Hala ere, badira zenbait zalantza entseguari buruz:

- Lortutako nagusitasuna eztabaidatzeko modukoa da; izan ere, estatistikoki lortu egin bada ere, 1etik oso hurbil (0,99) egon zen IC95%aren goi-muga HR-ako. Horrez gain, ez-gutxiagotasunerako ezarritako muga aintzat harturik, eta emaitzetan oinarrituta, auzitan jar daiteke nagusitasunaren garrantzi klinikoa.
- Estatistikoki alde esanguratsuak badaude aldagai nagusi konposatuan, aldagaiaren osagai jakin batean agertutako diferentziei zor zaio hori (hilkortasun kardiobaskularra); ez zen alderik ikusi beste bi osagaietan, ordea (miokardioko infartu ez-hilgarria eta istripu zerebroaskular ez-hilgarria).
- Azpitaldeak eskualde geografikoen arabera aztertzean, Latinoamerikan soilik ikusi zen nagusitasuna; ez, ordea, gainerako eskualdeetan.
- Bestalde, ziurgabetasuna dago emaitzen ondorioei buruz, bertan behera utzi zutenen ehunekoa handia izan zenez, eta bi taldeetan desberdina (% 23,4 tratamendu-taldean eta % 29,3 plazebo taldean).
- Molekularen ekintza-mekanismo teorikoak eta HbA_{1c}-ren, LDL-koolesterolaren eta tentsio arterialaren moduko parametroetan eragin diren aldaketa apalek ez dute behar bezala azaltzen ustez lortutako onura azkarrak.

SEGURTASUNA

Kontrako erreakzioak

Enpagliflozinaren segurtasun-profila beste SGLT2 inhibitzaile batzuen antzekoa da eta giltzurruneko eragin-mekanismoarekin lotura du.

Monoterapien edo METekin batera, **hipogluzemiaren** maiztasuna txikia izan zen eta plazeboaren antzekoa. Gluzemia murrizteko gaitasun ezaguna duten tratamenduekin konbinatuta (sulfonilurea edo intsulina), ikusi zen gora egin zuela hipogluzemien intzidentziak¹⁰.

Glukosuriaren ondoriozko gernubideetako eta genitaleko infekzioei dagokienez, ez zen ikusi ez infekzio larriak ez goranzkorik^{10,13,14}. Hala ere, argi eta garbi ikusi zen, plazeboaren aldean, enpagliflozinarekin tratatutako emakumeen artean gora egiten zutela genitaleko eta gernubideetako infekzioak⁹.

Zetoazidosi diabetikoko kasu larriak jakinarazi dira SGLT-2 inhibitzaile bidezko tratamendurekin loturan. 2015eko ekainean, AEMPSek segurtasun-ohar bat argitaratu zuen, adieraziz zetoazidosi diabetikoko kasu larriak jakinarazi direla kanagliflozina, dapagliflozina eta enpagliflozina^{12,15} tratamendurekin loturan.

Ikusi da, orobat, enpagliflozinarekin tratatutako pazienteen artean gora egin dutela hezur-hausturek: $\pm 1,5$ tratamendu-talde guztietan. Ez da ezarri kausazko harremanik efektu horretarako, baina baliteke bolumen-deplezioaren ondoriozko erorketen gehikuntza izatea horren zergatia^{9,10}.

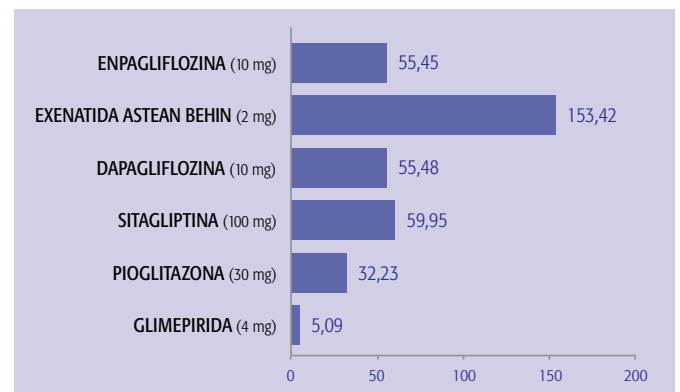
Egoera berezietako erabilera⁹

- Giltzurrun-gutxiegitasuna.** Ez hasi tratamendua iragazte glomerularra < 60 ml/min bada. Iragazte glomerularra < 60 ml/min bada, dosia 10 mg-ra doitu behar da. Iragazte glomerularra < 45 ml/min-ean mantentze bada, eten egin behar da. Ez da erabili behar giltzurrun-gaixotasun terminala duten edo dialisia egiten ari diren pazienteekin. Monitorizatu egin behar da giltzurrun-funtzioa tratamenduari ekin aurretik, eta baita giltzurrun-funtzioa gutxitu dezaketen beste medikamentu batzuk gehitzen badira ere. Dena den, kasu guztietan gutxieze urtean behin monitorizatu behar da.
- Gibelesko gutxiegitasun larria.** Ez da gomendatzen erabilera.
- ≥ 75 urteko pazienteak:** kontuz, hipobolemia arriskua handiagoa baita.
- ≥ 85 urteko pazienteak:** ez da gomendatzen enpagliflozina tratamendua hastera.

Interakzioak⁹

- Enpagliflozinak diuretikoen eragina indartu dezake eta deshidratazio eta hipotentsioa arriskua handitu.
- Baliteke intsulina edo sulfonilurea dosi txikiagoak behar izatea enpagliflozinarekin konbinatuta erabiltzen badira.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) / 30 EGUN



Bot Plus, 2016ko maiatza.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Gida klinikoei DM2ren tratamendu farmakologiko mailakatu eta berezia gomendatzen dute. Lehenengo mailan, tratamenduari metforminarekin ekiten zaio, dietarekin eta ariketa fisikoarekin batera. Metforminarekin kontrol egokirik lortzen ez bada, hurrengo maila sulfonilurea bat gehitzea izaten da. Terapia bikoitzarekin ere kontrol gluzemiko egokia lortzen ez bada, intsulina ematea gomendatzen da. Intsulinizazio-arazoak dituzten pazienteentzat, aho bidezko terapia hirukoitza izaten da ordezkoko aukera⁴⁻⁶. Dirudienez, DM2 eta gaixotasun kardiobaskularra duten pazienteen gluzemia murrizteko tratamenduari gehituta, enpagliflozinak hilkortasun kardiobaskularra murrizten du. EMPA-REG OUTCOME ikerketan, enpagliflozinak DM2aren hilkortasun kardiobaskularri dagokionez lortutako emaitzak honako hau erakusten dute: DM2 eta gaixotasun kardiobaskular ezarria duten pazienteen tratamendu estandarrean enpagliflozina gehituta, gertakari kardiobaskular larrien kopurua murrizten duela, nagusiki hilkortasun kardiobaskularren lepotik. Hala ere, emaitza horiek eztabaidagarriak dira, aintzat harturik entseguaren metodologiak sortutako zalantzak.

Eraginkortasun- eta segurtasun-profilaren arabera, enpagliflozina tratamendu-aukeratatzat har daiteke, biterapien eta terapia hirukoitzean, >60 ml/min-ko iragazte glomerularra duten pazienteekin, kontraindikaziorik edo intolerantziarik badago erabilera lehenetsiko beste antidiabetiko batzuk erabiltzeko (metformina, sulfonilurea eta/edo intsulina), arreta berezia jarri adineko pazienteei.

Erreferentzia bibliografiko guztiak
PT-EMPAGLIFLOZINA/V2/10032016
EBALUAZIO TXOSTENEAN daude eskuragarri, helbide
honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



EMPAGLIFLOZINA

Primer inhibidor de SGLT2 con resultados de morbi-mortalidad, aunque controvertidos: ¿Reduce la mortalidad cardiovascular? La EMA lo está evaluando

Nombre comercial y presentaciones:

▼ **JARDIANCE®**

(Boehringer Ingelheim International GmbH)

10 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (55,45 €)

25 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (55,45 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa y croscarmelosa sódica

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Marzo 2016

Fecha de comercialización: Abril 2015

Procedimiento de autorización: Centralizado

La empagliflozina, tercer antidiabético inhibidor del co-transportador sodio-glucosa tipo 2(SGLT2), se ha autorizado en monoterapia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando la dieta y el ejercicio no logran un control adecuado y la metformina no es adecuada debido a intolerancia. También se ha autorizado en tratamiento combinado con otros antidiabéticos, incluyendo la insulina, cuando éstos no logren un control glucémico adecuado.

La empagliflozina en los ensayos clínicos aleatorizados, en monoterapia y asociada a otros antidiabéticos, en pacientes con DM2 ha mostrado reducciones de HbA_{1c} frente a placebo de entre -0,38 y -0,85%. La empagliflozina añadida al tratamiento hipoglucemiante en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida parece reducir la mortalidad cardiovascular. 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. La EMA todavía no ha incluido estos resultados en la ficha técnica del medicamento.

El perfil de seguridad de empagliflozina es similar al resto de los SGLT2. Las principales reacciones adversas son: riesgo de infecciones genitales, síncope, hipotensión y daño renal. Durante la etapa post-comercialización se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética. Por ello, la AEMPS ha emitido una nota de seguridad recordando la necesidad de vigilar la aparición de este efecto adverso.

Su pauta de administración, una vez al día, no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles; su coste es superior al de las sulfonilureas y al de la pioglitazona, similar al de las gliptinas y otros inhibidores SGLT2 y menor que el de los análogos de GLP-1.

Por todo ello, empagliflozina puede considerarse una alternativa más de tratamiento en biterapia y triple terapia en pacientes con un filtrado glomerular >60 ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de otros antidiabéticos de uso preferente (metformina, sulfonilurea y/o insulina).

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 Aizpuru, 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.



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, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra 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) en pacientes adultos para mejorar el control glucémico en: (i) monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico suficiente en pacientes en los que el uso de metformina (MET) se considera inadecuado por presentar intolerancia; (ii) tratamiento complementario en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Dosis recomendada: 10 mg por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es de 25 mg. Los comprimidos deben tragarse enteros.

EFICACIA CLÍNICA⁹⁻¹⁰

En términos de eficacia, la empagliflozina se asoció a un descenso de la HbA_{1c} en **monoterapia** respecto a placebo de -0,74% (10 mg) y de -0,85% (25 mg).

En **terapia doble** en combinación con metformina, se consiguieron descensos significativos en la HbA_{1c} en comparación con placebo a las 24 semanas de -0,57% y -0,64% para las dosis de 10 mg y 25 mg, respectivamente.

En el único estudio frente a comparador activo (glimepirida) en terapia doble, se observó que empagliflozina 25 mg fue no inferior y superior a glimepirida en la reducción de HbA_{1c}: -0,66% y -0,55%, respectivamente. Aunque se demostró la superioridad estadística (p=0,0152), la diferencia en la reducción de HbA_{1c} de -0,11% no se considera clínicamente relevante.

En **terapia triple**, la empagliflozina asociada a MET+sulfonilurea también consiguió reducciones clínicamente relevantes de la HbA_{1c} respecto a placebo (-0,64% para la dosis de 10 mg y -0,59% para la dosis de 25 mg). También se observaron similares resultados frente a placebo cuando la empagliflozina se combinó con MET+pioglitazona (-0,48% con 10 mg y -0,61% con 25 mg). En otros 2 estudios frente a placebo en los que empagliflozina se combinó con insulina+otros antidiabéticos orales, se observaron diferencias significativas en el descenso de la HbA_{1c} en el brazo de empagliflozina.

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

En el ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo (EMPA-REG OUTCOME¹¹) 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:

- La consecución de la superioridad merece ser discutida ya que, si bien estadísticamente se alcanza, el límite superior del IC95% para el HR fue muy cercano a 1 (0,99). Además, teniendo en cuenta el límite establecido para la no-inferioridad y en base a los resultados, se podría cuestionar la relevancia clínica de la superioridad.
- Las diferencias estadísticamente significativas en la variable principal compuesta se deben a las diferencias en uno de los componentes de la misma (mortalidad cardiovascular) pero no se observaron diferencias en los otros dos componentes (infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal).
- En el análisis de subgrupos por regiones geográficas, la superioridad únicamente se alcanzó en Latinoamérica, no así en el resto de regiones.
- Por otro lado existe incertidumbre sobre la repercusión de los resultados debido al elevado porcentaje de abandonos, que fue diferente entre los dos grupos (23,4% en el grupo de tratamiento frente a 29,3% en el grupo placebo).
- El teórico mecanismo de acción de la molécula y los modestos cambios provocados en parámetros tales como HbA_{1c}, LDL-colesterol o tensión arterial no explican convenientemente los rápidos beneficios presuntamente hallados.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de empagliflozina es similar al de otros inhibidores del SGLT2 y está relacionado con su mecanismo de acción renal.

En monoterapia o en combinación con MET, la frecuencia de hipoglucemia fue baja y similar a la de placebo. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (sulfonilurea o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias¹⁰.

En cuanto a las infecciones genitales y urinarias debido a la glucosuria, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes^{10,13,14}. Sin embargo, sí se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones urinarias y genitales en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo⁹.

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores SGLT-2. 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 empagliflozina^{12,15}.

Se ha observado un leve incremento de fracturas óseas en los pacientes tratados con empagliflozina, siendo de un $\pm 1,5\%$ en todos los grupos de tratamiento. Aunque no se ha establecido la relación causal de dicho efecto, podría deberse a un aumento de las caídas a consecuencia de la depleción de volumen^{9,10}.

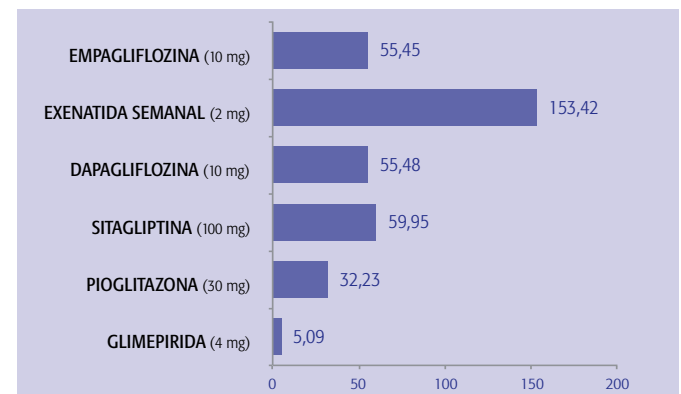
Uso en situaciones especiales⁹

- **Insuficiencia renal.** No debe iniciarse el tratamiento si filtrado glomerular < 60 ml/min. Se debe ajustar la dosis a 10 mg si filtrado glomerular < 60 ml/min. Debe interrumpirse cuando el filtrado glomerular se mantenga < 45 ml/min. No utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis. 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 grave.** No se recomienda su uso.
- **Pacientes ≥ 75 años:** precaución por un mayor riesgo de hipovolemia. **Pacientes ≥ 85 años:** no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina.

Interacciones⁹

- Empagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.
- Pueden requerirse dosis menores de insulina o de sulfonilureas cuando se usan en combinación con empagliflozina.

COSTE TRATAMIENTO (€)/ 30 DÍAS



Bot Plus, mayo 2016.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías clínicas recomiendan un tratamiento farmacológico escalonado e individualizado de la DM2. El primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina, añadida a dieta y ejercicio. Cuando no se logra un control adecuado con metformina, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia oral constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización⁴⁻⁶.

La empagliflozina añadida al tratamiento hipoglucemiante en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida parece reducir la mortalidad cardiovascular. Los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME sobre mortalidad cardiovascular de empagliflozina en DM2 muestran que la adición de empagliflozina al tratamiento estándar de pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida produce una reducción del número de eventos cardiovasculares mayores a expensas principalmente de la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, estos resultados son controvertidos teniendo en cuenta las dudas metodológicas que tiene el ensayo. Según el perfil de eficacia y seguridad, la empagliflozina puede considerarse una alternativa más de tratamiento en biterapia y triple terapia en pacientes con un filtrado glomerular >60 ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de otros antidiabéticos de uso preferente (metformina, sulfonilurea y/o insulina).

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE EMPAGLIFLOZINA PT-EMPAGLIFLOZINA/V2/10032016 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>