

EMPAGLIFLOZINA

▼ JARDIANCE® PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dulce apariencia, inciertos beneficios

Indicaciones

Tratamiento de 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 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.

Mecanismo de acción y farmacocinética

Inhibición selectiva y reversible del co-transportador SGLT-2, lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica.

Alcanza la concentración máxima (Cmax) a las 1,5 horas. Posee una unión a proteínas del 86%. Aproximadamente un 41% y un 54% de la dosis administrada se excretan en heces y orina, respectivamente y su semivida de eliminación es de 12,4 horas.

Posología y forma de administración

Dosis inicial de 10 mg/día, con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es de 25 mg. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Eficacia clínica

Se asoció a un descenso de la HbA1c en monoterapia respecto a placebo de -0,74% (10 mg) y de -0,85% (25 mg).

En doble terapia en combinación con metformina, se consiguieron descensos en la HbA1c 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 en terapia doble durante 104 semanas, con glimepirida hasta 4 mg, se observó con empagliflozina 25 mg una reducción de HbA1c de -0,66% frente -0,55% con glimepirida. La diferencia en la reducción de HbA1c no se considera clínicamente relevante. Según la FDA el límite se encuentra en una reducción del -0,3%. No existen intervalos establecidos por la EMA. En triple terapia, la empagliflozina asociada a metformina+sulfonilurea también consiguió reducciones clínicamente relevantes de la HbA1c respecto a la adición de placebo (-0,64% con

la dosis de 10 mg y -0,59% con la dosis de 25 mg). También se observaron similares resultados frente a placebo cuando la empagliflozina se combinó con metformina +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 más otros antidiabéticos orales, se observaron diferencias significativas en el descenso de la HbA1c en el brazo de empagliflozina.

La reducción de la mortalidad cardiovascular debe ser confirmada

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

En el ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo (EMPA-REG OUTCOME) 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). El 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 mostró 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 al punto de no efecto. 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



FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es

@BITNavarra

RESUMEN

Los datos de empagliflozina del ensayo el EMPA-REG OUTCOME parecen reducir la mortalidad cardiovascular, teniendo en cuenta limitaciones metodológicas, ya que fue un ensayo diseñado para valorar la seguridad.

Las principales reacciones adversas son: riesgo de infecciones genitales, síncope, hipotensión y daño renal. Por los casos graves de cetoacidosis diabética, la AEMPS ha emitido una nota de seguridad recordando la necesidad de vigilar la aparición de este efecto adverso.

Puede ser una alternativa en terapia combinada en pacientes con un filtrado glomerular >60 ml/min, con especial precaución en ancianos, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de otros antidiabéticos de uso preferente (metformina, sulfonilurea y/o insulina).

CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

COSTE TRATAMIENTO / 30 días (€)

Glimepirida 4 mg/día		5,09
Pioglitazona 30 mg/día		30,08
Dapagliflozina 10 mg/día		51,78
Canagliflozina 100 mg/día		55,26
Empagliflozina 10 mg/día		55,45
Sitagliptina 100 mg/día		59,95

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 no mostró superioridad en Europa o Norteamérica, esto indica una cuestionable aplicabilidad en nuestro medio.
- Existe incertidumbre sobre la repercusión de los resultados debido al elevado porcentaje de abandonos, 23,4% en el grupo de tratamiento y 29,3% placebo.
- El mecanismo de acción no explica convenientemente los beneficios presuntamente hallados.
- Limitada validez externa de los resultados debido a los criterios de exclusión e inclusión usados, en especial, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Seguridad

Reacciones adversas

No produce hipoglucemia per sé. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (sulfonilureas o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias.

Debido a su mecanismo de acción, es esperable la aparición de signos de depleción de volumen y reacciones adversas relacionadas, durante el tratamiento con empagliflozina.

Se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones urinarias y genitales en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo.

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores SGLT-2, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. En junio de 2015, la AEMPS publicó una nota de seguridad al respecto. Está investigando un posible aumento del riesgo de amputaciones, común a todos los SGLT-2.

Se ha observado un leve incremento de fracturas óseas en los pacientes tratados con empagliflozina, siendo del 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.

Advertencias y precauciones

No se debe administrar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Utilización en situaciones especiales

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. Interrumpir cuando el filtrado glomerular se mantenga < 45 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 grave:** no se recomienda su uso. **Pacientes ≥ 75 años:** mayor riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión. **Pacientes ≥ 85 años:** no se recomienda iniciar el tratamiento. **Embarazo:** preferible evitar. **Lactancia:** no utilizar.

Interacciones

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.

Lugar en la 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 antidiabético oral. 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 insulinización. Los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME sobre seguridad cardiovascular 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 y limitaciones que tiene el ensayo. Deben ser contrapuestos con sus riesgos como depleción de volumen, cetoacidosis.

Puede ser una alternativa en terapia combinada en pacientes con un filtrado glomerular >60 ml/min, con especial precaución en ancianos, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de otros antidiabéticos de uso preferente (metformina, sulfonilurea y/o insulina).

La revisión más detallada del estudio EMPAREG-OUTCOME puede consultarse en [un artículo del BIT Navarra específico sobre este ensayo](#).

Presentaciones

▼ Jardiance® (Boehringer Ingelheim International GmbH) 10 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (55,45 €); 25 mg, 30 comprimidos recubiertos con película (55,45 €)

Bibliografía

Ficha basada en el [Informe de posicionamiento terapéutico sobre empagliflozina](#).