

EMPAGLIFLOZINA / METFORMINA

Diabetes mellitus tipo 2

2017; (6)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-06><http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Empagliflozina (DCI) / Metformina (DCI)	A10BD20-Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
Synjardy ▼ (Boehringer Ingelheim)	Comprimidos recubiertos con 5 mg/1.000 mg y 12,5 mg/1.000 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Mayo de 2017	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- Empagliflozina/metformina es una nueva asociación de antidiabéticos autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no logran el control glucémico con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia; o con las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros hipoglucemiantes, incluyendo la insulina.
- No se han realizado estudios de eficacia con la combinación a dosis fijas. La administración concomitante en preparados separados de empagliflozina (25 mg) y metformina produjo a las 24 semanas reducción del -0,6% en HbA_{1c}. Su eficacia en el control glucémico fue superior estadísticamente a glimepirida + metformina aunque sin significación clínica.
- Su perfil de seguridad es similar al grupo de los ISGLT-2 (gliflozinas) pudiendo incrementar el riesgo de infecciones genitales, sincopes, hipotensión y daño renal. Se desconoce su seguridad a largo plazo. Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética con gliflozinas; y, de aumento de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores con canagliflozina.
- No se ha demostrado que la asociación a dosis fijas empagliflozina/metformina mejore el cumplimiento, mientras que implica una menor flexibilidad en la dosificación.
- Por todo lo anterior, empagliflozina/metformina **no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.**

QUÉ ES

Empagliflozina/metformina (EM/ME) es la combinación a dosis fijas de empagliflozina (EM), un inhibidor reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), con metformina (ME). 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 no logran un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de ME en monoterapia, o con las dosis máximas toleradas de ME junto con otros hipoglucemiantes incluyendo la insulina (1-3). En España se encuentran disponibles otras asociaciones a dosis fijas de [dapagliflozina](#) y [canagliflozina](#), con ME.

TRATAMIENTO LA DIABETES MELLITUS 2

ME en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento de la DM2 cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabitación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado; en caso de intolerancia o contraindicación a ME se recomienda monoterapia con: sulfonilureas (gliclazida, glimepirida), metiglinidas (repaglinida), pioglitazona (PI), inhibidores de 4-dipeptidil-peptidasa o inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa (ISGLT-2), según las características de cada paciente (4,5). Cuando la monoterapia a dosis óptima y con cumplimiento adecuado es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia, se recomienda terapia doble de ME con: sulfonilureas, PI, IDPP-4, metiglinidas o ISGLT-2. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia, se recomienda insulinización; y en pacientes con problemas para la insulinización, la alternativa sería la triple terapia (4,5). [Ver algoritmo](#)



**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

**Empagliflozina /
metformina:
otra asociación de
antidiabéticos orales
con seguridad a
largo plazo incierta.**



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

Las Fichas de Evaluación de Medicamentos, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco. Para más información <http://www.cadime.es/es/procedimiento>
Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

ISSN:2255-4491

EMPAGLIFLOZINA / METFORMINA (EM/ME) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	En doble terapia frente a:		
	EM + ME (en comprimidos separados)	GLIMEPIRIDA + ME	Metiglinidas, PI, gliptinas, otros ISGLT-2, AGLP1, en combinación con ME (a dosis fijas o en preparados separados)
Eficacia	Ausencia de ensayos comparativos	EM (25 mg)+ ME estadísticamente superior en ↓ HbA _{1c} , pero sin relevancia clínica	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	Similar	Diferente, no concluyente	Diferente
Pauta	Beneficios no demostrados. Mayor rigidez en dosificación	Beneficios no demostrados	Igual
Coste	Asociación a dosis fijas EM/ME más cara que EM + ME	Más cara que glimepirida + ME	Similar a ME/otros ISGLT-2 o IDPP-4; el doble que ME + PI; cuatro veces más cara que ME + repaglinida; la mitad que ME + otros AGLP1

EFICACIA

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con la asociación a dosis fijas EM/ME. El informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2) se basa en los ensayos incluidos en la evaluación de EM. El análisis conjunto de los ensayos mostró una disminución clínicamente significativa de HbA_{1c} tras 24 semanas con EM/ME (asociado o no a sulfonilurea o PI), con una diferencia media ajustada vs. ME+placebo de -0,58% y -0,62% para la dosis de EM de 10 y 25 mg respectivamente (1).

Un estudio **comparativo** estableció la no inferioridad de EM 25 mg+ME vs. glimepirida 1-4 mg/día+ME, con una diferencia de -0,11 (IC95%: -0,20 a -0,01) a las 104 semanas. A pesar de que mostró superioridad estadística, la diferencia no es clínicamente relevante (6).

El análisis conjunto de los ensayos de EM+ME+insulina vs. placebo+ME+insulina mostró a las 18 semanas reducciones significativas de HbA_{1c} de -0,50% y -0,57% con EM 10 y 25 mg respectivamente. A largo plazo parece que con la dosis de EM 10 mg no se mantiene el efecto sobre la reducción de la HbA_{1c}, pero sí con la dosis de 25 mg (2). En uno de los ensayos, a la semana 78, se consiguieron reducciones significativas: -0,36% para EM 10 mg+ME+insulina basal y -0,66% para EM 25 mg+ME+insulina basal (7). Otro estudio observó, para EM 10 y 25 mg +ME+insulina dosis múltiples, una reducción de la HbA_{1c} de -0,39% y de -0,50% respectivamente, en la semana 52 (8).

En los estudios se observaron descensos en el peso corporal (1,8 - 2,0 Kg) en los grupos de tratamiento con EM/ME (1,2).

El ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME (9), destinado a evaluar el efecto a largo plazo (seguimiento medio 3,1 años) en la morbimortalidad cardiovascular de EM **adicionada al tratamiento de base**, incluyó 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. EM fue no inferior y superior estadísticamente a placebo en la reducción de la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Este estudio presenta importantes limitaciones metodológicas: la superioridad de EM es discutible y de relevancia clínica cuestionable (HR de 0,86 IC95%: 0,74 a 0,99); la diferencia en la variable primaria se debe sólo a la reducción en la muerte cardiovascular sin diferencias en los otros dos componentes; existen diferencias en la tasa de abandonos (23,4% en grupo tratado vs. 29,3% en grupo placebo); en el análisis de subgrupos por áreas geográficas, la superioridad se alcanzó sólo en latinoamérica. El NNT calculado es de 62 (IC95%: 21 a 2.151). Los modestos cambios provocados en HbA_{1c} y en otros parámetros como c-LDL o tensión arterial no explican convenientemente los rápidos beneficios presuntamente hallados (ver [empagliflozina](#)).

SEGURIDAD

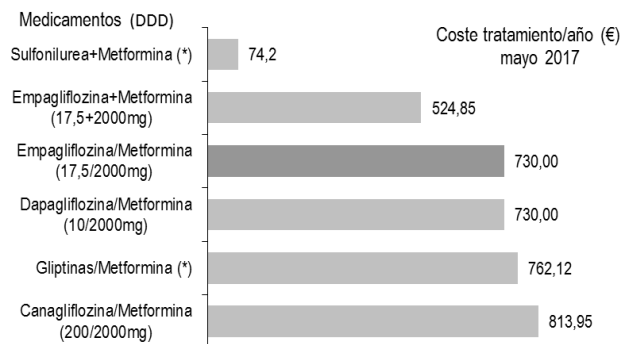
Su perfil de seguridad está relacionado con el mecanismo de acción renal de EM, pudiendo aumentar el riesgo de infecciones urinarias, infecciones genitales fúngicas y depleción de volumen por diuresis osmótica. Los efectos adversos más frecuentes con ME son los gastrointestinales (3).

En los estudios la frecuencia de hipoglucemia grave con EM+ME fue baja (<1%) y similar a placebo+ME. La incidencia de hipoglucemias aumenta al combinar con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (sulfonilurea o insulina) (2).

En 2015 la AEMPS publicó una nota de seguridad alertando sobre notificaciones de casos graves de cetoacidosis diabética asociadas al tratamiento con EM, canagliflozina y dapagliflozina (10). Otra nota de seguridad de la AEMPS de 2017 informa del incremento del riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores con canagliflozina, haciéndolo extensivo a todas las gliptinas (11).

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (CrCL <60ml/min). Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼ para detectar nueva información de seguridad (3).

COSTE



(*): Coste medio de grupo

Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Al igual que otras asociaciones de ISGLT-2 con ME, EM/ME podría considerarse una opción en pacientes con 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, cuando exista contraindicación o intolerancia a sulfonilureas; o, en combinación con sulfonilurea cuando otros tratamientos, incluida insulina, no se consideren adecuados. Respecto al uso combinado con insulina, EM/ME podría considerarse una opción más de tratamiento, cuando no se considere adecuada una sulfonilurea. Por todo lo considerado en términos de eficacia, seguridad, pauta y coste, respecto a las alternativas disponibles, **EM/ME no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.**

BIBLIOGRAFÍA

- 1- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-EMPAGLIFLOZINA_MET/ V2/08062017
- 2- EMA. EPAR Synjardy® empagliflozin/metformin. EMEA/H/C/003770/0000
- 3- Ficha Técnica de Synjardy®. 2015.
- 4- Martínez Brocca, MA et al. Diabetes Mellitus. PAJ. 2ª ed. 2017.
- 5- NICE. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NG 28. 2015. (Updated: may 2017)
- 6- Ridderstråle M et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):691-700.
- 7- Rosenstock J et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(10):936-48.
- 8- Rosenstock J et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:1815-23.
- 9- Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- 10- AEMPS. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. 2015.
- 11- AEMPS. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. 2017.

Este documento puede citarse como:

Medicamento. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2017 [Consultado fecha]; (6); [2p.] DOI: 10.11119/FEM2017-06. Disponible en: http://www.cadime.es/es/listado_fnt.cfm