

EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA

(SYNJARDY®)

Nueva combinación a dosis fija para adultos que presentan **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)**.

INDICACIONES¹

Indicado para **pacientes adultos con DMT2** junto con la dieta y el ejercicio físico, para mejorar el control glucémico en pacientes:

- Con control inadecuado con dosis máxima tolerada de metformina (MET).
- Con control inadecuado con MET en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina.
- Que ya se estén tratando con la combinación de empagliflozina (EMPA) y MET en comprimidos separados.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

- **EMPA** es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), lo cual **reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal produciendo una diuresis osmótica**.
- **MET** es una biguanida que **actúa reduciendo la glucemia disminuyendo la producción hepática y la absorción a nivel intestinal de glucosa, y aumentando su utilización periférica**. También mejora el perfil lipídico y se asocia a una leve pérdida de peso.

FARMACOCINÉTICA¹

La **posología** recomendada es un comprimido **dos veces al día**, preferiblemente **con las comidas**.

Se ha demostrado la bioequivalencia de las formulaciones a dosis fijas con los componentes individuales **y la farmacodinamia** de dos veces al día vs. una vez al día de EMPA².

PRECAUCIONES¹

La **monitorización de la función renal** es necesaria para ayudar a prevenir la **acidosis**

láctica asociada a la MET, especialmente en pacientes de edad avanzada. **En pacientes de 75 años de edad o mayores** se debe tener en cuenta que existe un **mayor riesgo de hipovolemia**.

La insulina y las sulfonilureas (SU), pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia, por lo tanto deben tomarse las medidas necesarias cuando se maneje maquinaria o vehículos. **EMPA puede potenciar el efecto de los diuréticos** y aumentar el riesgo de **deshidratación e hipotensión**.

No debe utilizarse en mujeres embarazadas, durante la lactancia, menores de 18 y **no iniciar en mayores de 85 años debido a la escasa información disponible**.

La combinación EMPA/MET está **contraindicada en la insuficiencia renal moderada o grave (ClCr < 60 mL/min.) e insuficiencia hepática**.

EFFECTOS SECUNDARIOS¹

Los efectos secundarios **más frecuentes** notificados en los ensayos controlados con placebo son **hipoglucemia** cuando se combina con insulinas o SU, **síntomas gastrointestinales, infecciones genitales y urinarias, alteraciones del gusto, prurito generalizado y aumento de la micción**.

EFICACIA²⁻³

La eficacia de EMPA/MET ha sido evaluada teniendo en cuenta los ensayos realizados para la autorización de EMPA como monofármaco y se administraba junto con MET.

Existen **tres estudios pivotaes** frente a placebo **y dos más frente a comparador activo** (MET/SU y MET/pioglitazona), todos ellos conformaron el grupo EFF-C1. Se encontraron **reducciones significativas de la Hb1Ac de media ajustada de -0,58% y -0,62% para las dosis de 10 mg y 25 mg**,

respectivamente, en la semana 24 (asociado o no a SU o pioglitazona). Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 76.

Frente a comparador activo (MET+ glimepirida), aunque se encontró una **diferencia estadística** frente al margen de no inferioridad, **no se considera relevante** (-0.11).

En otros 2 estudios frente a placebo en los que EMPA se combinó con **insulina y otros antidiabéticos orales**, se observaron **diferencias significativas en el descenso de la HbA1c en el brazo de EMPA**.

La **diferencia frente a placebo** en el grupo EFF-C1 fue de **1.8-2 kg** en el grupo de EMPA y se mantuvieron hasta la semana 76. También el grupo EMPA/MET provocó una **reducción de la presión arterial sistólica de 3.6 y 3.7 mmHg**.

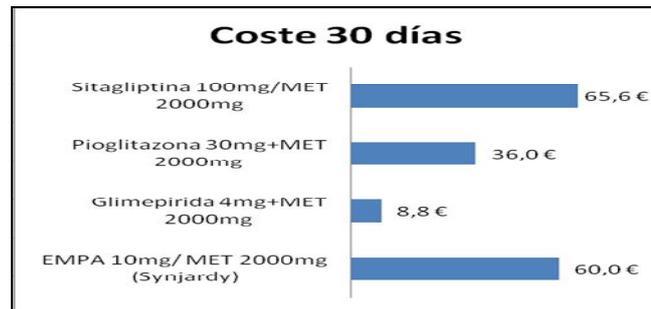
En pacientes de edad **>75 años** el **efecto de EMPA 25 mg es limitado** (-0.25 %) y **nulo para la dosis de 10 mg** (+0.08 %).

SEGURIDAD

Existe un **ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular (CV)** a largo plazo en **pacientes con DMT2 y riesgo CV** (EMPA-REG OUTCOME). Se incluyeron pacientes con DMT2 y enfermedad CV establecida. El tiempo medio de observación fue de 3,1 años y la variable es la combinada muerte de origen CV, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Su **objetivo principal** fue demostrar la no inferioridad de EMPA frente a placebo con respecto a eventos CV mayores. **Se demostró la no inferioridad y la superioridad estadística frente a placebo**, sin embargo estos resultados son controvertidos²⁻³.

Se han notificado casos graves de **cetoacidosis diabética** en pacientes que se encontraban en tratamiento con **inhibidores de SGLT2**, la mayoría de las cuales requirieron hospitalización. **Se recomienda**

hacer determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con síntomas sugestivos, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico⁴.



CONCLUSIONES

EMPA/MET puede considerarse un opción de tratamiento en pacientes con un FG>60ml/min, dieta, ejercicio y MET en monoterapia y no sea suficiente para controlar la glucemia cuando **no se pueda utilizar las SU**. También podría combinarse con MET/SU - MET/PIO cuando la insulización no se considere adecuada, o con MET/insulina cuando exista intolerancia o contraindicación a las SU.

EMPA ha demostrado en un ensayo clínico de **seguridad CV, superioridad estadística frente a placebo**, aunque rozando la significación estadística.

El efecto en personas de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal es menor que para la población general y se asoció a una **peor tolerancia** a los efectos adversos. **Se recomienda no iniciar en mayores de 85 años**.

BIBLIOGRAFÍA.-

- 1.-Ficha técnica de Synjardy®. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150527131888/anx_131888_es.pdf. Acceso: diciembre 2016.
- 2.-EPAR de Synjardy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003770/human_med_001865.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Diciembre 2016.
- 3.- Informe de posicionamiento terapéutico Synjardy®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-synjardy-empagliflozina-metformina.pdf>. Acceso: 1/12/2016.
- 4.- Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf. Acceso: Diciembre 2016.

AUTORA: ROCIO CASTAÑO LARA

COMITÉ DE REDACCIÓN: Comisión Permanente del U.R.M.

PRESIDENTE: Emilio Ambrona Vega **VICEPRESIDENTA:** Rocío Castaño Lara **SECRETARIA:** M^a Inés Peralta Martín.

VOCALES: Francisco Marchante Melero – Juan Manuel Cruz Blasco – Sara Palenzuela Paniagua – Inamculada Guerrero Miralles – Jose Manuel Vergara Olivares – José Tinoco Rodríguez – África Fernández Maese – Mariam Mohamed Haddu.



EDITA: INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA – DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA
©GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA – Edif Polifuncional Avda. Otero, s/n. – 51002 CEUTA

Depósito Legal: CE 67 – 1999 • ISSN: 1577-6417 • NIPO: 687-16-004-0

