

CANAGLIFLOZINA/METFORMINA

(Vokanamet®)

Combinación a dosis fija de fármacos hipoglucemiantes orales para adultos que presentan diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

INDICACIONES¹

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

- Con control inadecuado con dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia (MET).
- Con control inadecuado con dosis máxima tolerada de MET en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina.
- Ya tratados con la combinación de canagliflozina (CANA) y MET en comprimidos separados.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

- **CANA** es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), lo cual **reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal disminuyendo las concentraciones plasmáticas de glucosa elevadas, y 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.

POSOLOGÍA¹

La dosis se debe individualizar dependiendo del tratamiento que ya esté recibiendo el paciente, su eficacia y su tolerabilidad, administrando la dosis diaria recomendada de 100 mg ó 300 mg de canagliflozina y sin exceder la dosis máxima diaria recomendada de metformina oral.

Se ha demostrado la bioequivalencia de Vokanamet con canagliflozina y metformina administradas conjuntamente en comprimidos distintos en sujetos sanos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO¹

La combinación CANA/MET está **contraindicada en cualquier tipo de acidosis metabólica aguda, precoma diabético, la insuficiencia renal grave (TFG<30 mL/min.), insuficiencia hepática, cardíaca, respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock, intoxicación etílica aguda y alcoholismo.**

Se tendrá especial precaución con pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea (enfermedad cardiovascular, con terapia antihipertensiva y antecedentes de hipotensión, con diuréticos o pacientes ≥ 65 años de edad) o una depleción del volumen (enfermedad gastrointestinal) pueda suponer un riesgo, ya que **CANA puede aumentar el riesgo de hipotensión y deshidratación.**

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis metabólica (acidosis láctica). La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Se debe monitorizar la función renal, ya que la eficacia de CANA es dependiente de la función renal y para prevenir la acidosis metabólica asociada a la MET, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

En combinación con **insulina y sulfonilureas (SU), pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia.**

REACCIONES ADVERSAS¹

Las reacciones adversas notificadas asociadas a CANA fueron: Muy frecuentes: candidiasis vulvovaginal, hipoglucemia (cuando se combina con insulinas o sulfonilurea).

Frecuentes: poliuria o polaquiuria, balanitis e infecciones urinarias. Relacionados con MET: síntomas gastrointestinales y alteraciones del gusto.

EFICACIA²⁻³

El desarrollo clínico de CANA+MET incluyó **8 ensayos clínicos fase III, aleatorizados y doble ciego**. Seis de los cuales fueron controlados con placebo y dos con comparador activo: con glimepirida (GLIME) como tratamiento combinado doble con MET y con sitagliptina (SITA) como tratamiento combinado triple con MET y SU.

La **variable principal midió el cambio en HbA1c** (variable subrogada) a las 18 o 26 semanas en los estudios con placebo y a las 52 semanas en aquellos con comparador activo.

En el estudio DIA3006, en el que se comparaba CANA/MET frente a MET más placebo, se consiguieron unas diferencias de reducción de HbA1c con respecto a placebo de -0,62% y -0,77% para CANA 100 mg y 300 mg, respectivamente. En el estudio DIA3002, en el que se comparaba CANA/MET/SU frente a placebo más MET/SU, la diferencia fue de -0,71% y -0,92% para CANA 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Frente a comparador activo MET +GLIME 6-8 mg, la combinación CANA 100 mg/MET demostró la no inferioridad y CANA 300 mg/MET ser ligeramente superior con una diferencia en la reducción de HbA1c de -0,12%. **Frente a comparador activo SITA 100 mg/MET/SU**, la diferencia fue de -0,37% favorable para CANA 300 mg/MET/SU.

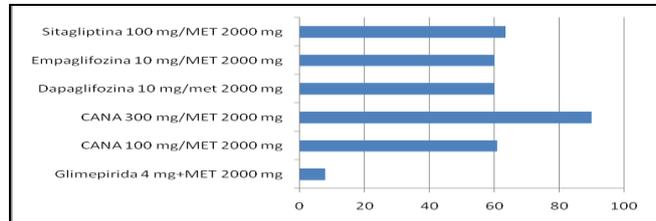
El tratamiento con CANA+MET redujo de forma significativa el peso corporal entre -4,2% y -4,7%, con las dosis 100 mg y 300 mg respectivamente.

SEGURIDAD

Se han notificado casos graves de **cetoacidosis diabética** en pacientes en tratamiento con **inhibidores de SGLT2**. Se recomienda hacer determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con síntomas sugestivos, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico⁴.

Recientemente se ha confirmado que el tratamiento con **CANA podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores** (fundamentalmente los dedos de los pies). Por otro lado, no puede descartarse que **dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo⁵**.

Coste tratamiento 30 días



CONCLUSIONES

CANA/MET puede considerarse una opción de tratamiento cuando no se puedan utilizar las SU en pacientes con un FG>60 ml/min y que la dieta, ejercicio y MET en monoterapia hayan sido insuficientes para controlar la glucemia. También podría combinarse con MET/SU cuando la insulinización no se considere adecuada, o con MET/insulina cuando exista intolerancia o contraindicación a las SU. Al igual que con la mayoría de antidiabéticos orales, no se dispone de ensayos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

Es necesario vigilar periódicamente la función renal: pacientes de edad ≥ 65 años y en pacientes con insuficiencia renal con riesgo de progresión de la misma.

BIBLIOGRAFÍA.-

- 1.-Ficha técnica de Vokanamet®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002656/WC500166670.pdf Acceso: julio 2017.
- 2.-EPAR de Vokanamet®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002656/WC500166672.pdf Acceso: julio 2017.
- 3.- Informe de posicionamiento terapéutico Vokanamet ®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canaqliflozina-metformina-Vokanamet.pdf> Acceso: julio 2017.
- 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: julio 2017.
- 5.- Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canaqliflozina.pdf Acceso: julio 2017.

AUTOR: JUAN CARLOS GARCÍA DE PAREDES ESTEBAN

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

PRESIDENTE: Emilio Ambrona Vega **VICEPRESIDENTE:** Juan Carlos G^a de Paredes Esteban **SECRETARIA:** M^a Inés Peralta Martín.
VOCALES: Francisco Marchante Melero – Laju Hardasmal Madhomal – Sara Palenzuela Paniagua – Inmaculada Guerrero Miralles – Jose Manuel Vergara Olivares - José Tinoco Rodriguez – 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
 Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado <http://publicacionesoficiales.boe.es>

