



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


KANAGLIFLOZINA

Epe luzerako segurtasunik ez eta kostu handia

Merkataritza izena eta aurkezpenak:	Nahitaez deklaratu beharreko eszipientiak:	Laktosa
▼ INVOKANA® (Janssen-Cilag)	Medikamentua emateko baldintzak:	Medikuaren errezeta. Ikuskatzailearen oniritzia (300 mg-ko dosia)
100 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula (55,26 €)	Merkaturatze-data:	2015eko maiatza
300 mg, pelikulaz estalitako 30 pilula (84,30 €)	Ebaluazio-data:	2015eko abuztua
	Baimente-prozedura:	Zentralizatua

Kanagliflozina zera da SGLT2-ren inhibitzailea den diabetes-contrako bigarren medikamentua; giltzurrun-funtzioaren araberako ekintza-mekanismoa du, giltzurrunetan glukosaren birxurgapena inhibitzen du, giltzurrun bidez kanporatzea areagotuz. 2 motako diabetes mellitusaren (DM2) monoterapiaren baimendu da, metformina egokia suertatzen ez bada intolerantzia edo kontraindikazioa dagoelako, eta dietaren eta ariketaren bidez behar bezala kontrolatzen ez bada. Diabetes-contrako beste medikamentu batzuekin –intsulina barne– konbinatutako tratamenduan ere baimendu izan da.

Kanagliflozina ez da ebaluatu gaixotze-heriotza-tasaren hobekuntzari dagokionez, eta HbA_{1c}-aren murrizketan izandako emaitzak baino ez ditugu. Monoterapiaren, ez da ebaluatu sulfonilureekin, gliptinekin edo pioglitazonarekin alderatuta. Glimepiridari eta metforminari dagokienez, 100 mg kanagliflozina metforminarekin konbinatuta emaitza ez zen txikiagoa izan, eta 300 mg kanagliflozinarekin egindako konbinazioaren eraginkortasuna handiagoa izan zen, murrizketa txikia eragin baitzuen (aldea: –% 0,12). Terapia triplean (metforminarekin eta sulfonilurearekin), 300 mg kanagliflozina eraginkorragoa da 100 mg sitagliptina baino (aldea: –% 0,37). Ekintza-mekanismoa dela-eta, kanagliflozina erabiltzearen muga nagusia giltzurrun-funtzioa da.

Segurtasun-profila giltzurruneko ekintza-mekanismoarekin lotuta dago, hipogluzemien intzidentzia txikia du, emakumeengan infekzio genitalen maiztasuna areagotu egiten du eta bolumen-deplezioarekin lotutako efektuak ditu. Epe luzeko segurtasunaren berri ez dago.

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 guztiatik, kanagliflozina ez dakar abantailarik eraginkortasunari eta segurtasunari dagokienez, ahotik hartzen diren diabetes-contrako beste medikamentu batzuekin alderatuta, eta terapia bikoitz edo hirukoitzean baino ez litzateke hartu beharko aukeratzat, giltzurruneko iragazketa glomerularra > 60 ml/min duten pazienteen kasuan eta gainerako tratamenduak egokitzen ez badira.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn 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
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, 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.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa aterata 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

Kalifikazioa batera esleitu dute Andaluziako, Kataluniako, Nafarroako eta EAeko CENMek. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

EGOKIESPENA ETA POSOLOGIA⁷

2 motako diabetes mellitusa (DM2) tratatzeko, paziente helduentzat, kontrol gluzemikoa hobetzeko, kasu hauetan: (i) monoterapiari, dietak eta ariketa fisikoa bakarrik kontrol gluzemiko egokia lortzen ez dutenerako, intolerantzia edo kontraindikazioak direla eta METa erabiltzea egokia ez den pazienteentzat; (ii) beste medikamentu antihipergluzemiagarri batzuekin batera egiten den tratamendu gehigarrietan, insulina barne, medikamentu horiek, dieta eta ariketa fisikoarekin batera, kontrol gluzemiko egokia lortzen ez badute.

Aurkezpena, 300 mg-koa: preskripzio-baldintza mugatuaren menpeko medikamentua; **oniritzia behar du finantzatzeko:** 100 mg-ko dosiarekin kontrol gluzemikoa lortzen ez duten pazienteentzako tratamendua.

Gomendatutako dosia: 100 mg ahotik, egunean behin; ahal dela, eguneko lehen otorduaren aurretik. Pilulak osorik irentsi behar dira.

EFIKAZIA KLINIKOA^{8-11,a}

Kanagliflozina ez da ebaluatu monoterapiari sulfonilureekiko, gliptinekiko eta pioglitazonarekiko. **Monoterapiari** kanagliflozinarekin nabaritutako HbA_{1c}-en murrizketa (% 0,7-% 1,0 inguru) metforminarekin, sulfonilureekin eta pioglitazonarekin nabaritutakoa baino txikiagoa da (-% 1etik -% 1,5era) eta gliptinekin nabaritutakoaren antzekoa (-% 0,5etik -% 1,0era)^a. **Terapia bikoitzean**, metforminarekin konbinatuta, kanagliflozina 100 mg-rekin murrizketa ez zen glimepirida¹¹-rekin baino txikiagoa (HbA_{1c}), eta kanagliflozina 300 mg-rekin glimepirida baino handiagoa izan zen (alde txikia, -% 0,12koa); **terapia hirukoitzean** ere, metformina eta sulfonilurearekin, murrizketa handiagoa izan zen sitagliptina 100 mg-rekin baino (-% 0,37ko alde). Gorputzaren pisua murriztu egiten duela ikusi zen (-% 2,5 eta -% 4,7 artean), baita arteria-presioa ere^{9,10}.

SEGURTASUNA^{7,8,12}

Ondorio kaltegarriak

Badirudi kanagliflozinararen segurtasun-profila beste antidiabetikoetatik bestelakoa dela, eta erlaxionatuta dago giltzurrun-jardueraren mekanismoarekin.

Monoterapiari edo metforminarekin konbinatuta, **hipogluzemien** maiztasuna plazeboarenaren antzekoa izan zen (gutxi gorabehera % 4). Ahalmen hipogluzemiagarri nabariko beste tratamendu batzuekin batera erabiltza (glimepirida edo insulina), hipogluzemiek gora egin zutela ikusi zen. Ez zen hipogluzemiei zegokien alderik egon sitagliptinarekin alderatuta¹⁰.

Emakumeen genitaletako infekzioak areagotu egin ziren plazeboarekin alderatuta (% 10,4, % 11,4 eta % 3,2; 100 mg, 300 mg eta plazeboarekin, hurrenez hurren), eta baita bolumen-deplezioarekin lotura duten sintomak ere (hipotentsioa: % 1,1, % 1,5 eta % 0,4; 100 mg, 300 mg eta plazeboarekin, hurrenez hurren).

Epe luzerako segurtasun-profila ez dago behar adina zehaztuta. Diuresi osmotikoak (ura eta sodioa galtzea), bere ekite-mekanismoei lotuta, deshidratazioa eta antzeko beste nahasmendu batzuk sorraz ditzake; esaterako, hipotentsioa eta sinkopea (batez ere, adineko pazienteetan). Horrez gain, metforminarekin konbinatuta, azidosi laktikoaren arriskua baloratu behar da. 2015eko ekainean, AEMPSek segurtasun-ohar bat argitaratu zuen, eta bertan adierazi zuen zetoazidosi diabetikoaren kasu larriak jakinarazi direla, kanagliflozinararen, dapagliflozinararen eta empagliflozinararen tratamenduari lotuta¹².

Erabilera egoera berezietan⁷

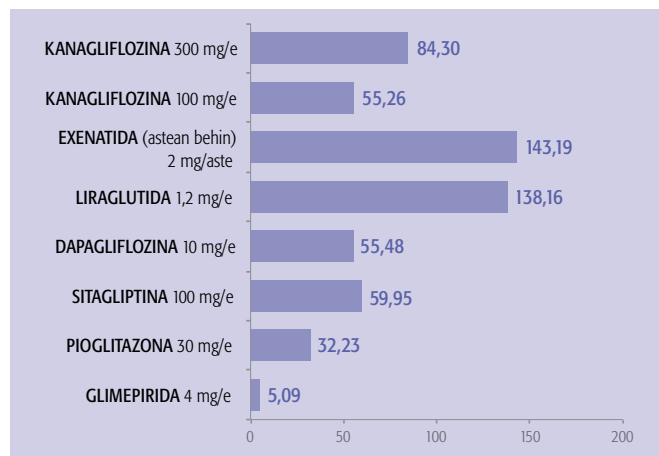
- **Giltzurrun-gutxiegitasuna.** Ez da tratamendua hasi behar CrCl < 60 ml/min bada. Dosia 100 mg-ra doitu behar da CrCl < 60 ml/min bada. Eten egin behar da CrCl < 45 ml/min denean. Ez da erabili behar giltzurrun-gaixotasun terminala duten edo dialisia egiten ari diren pazienteekin. Monitorizatu egin behar da giltzurrun-funtzioa tratamenduari ekin aurretik, eta baita giltzurrun-funtzioa gutxitu dezaketenean beste medikamentu batzuk gehitzen badira ere. Dena den, kasu guztietan gutxienez urtean behin monitorizatu behar da.

- **Gibelesko gutxiegitasuna.** Ez da gomendatzen gibelesko gutxiegitasun larria duten pazienteei ematea.
- **Adineko pazienteak.** 100 mg-ko dosiarekin hastea gomendatzen da, bolumen-deplezioa eta hipotentsioa izateko arriskua dutelako.

Elkarrekintzak⁷

- Kanagliflozina diuretikoen efektua indar dezake eta, ondorioz, deshidratazio- eta hipotentsio-arriskua areagotzen du.
- Kanagliflozina digoxina-kontzentrazioa areagotzen du. Digoxina edo beste glukosido kardiako batzuk (digitoxina) hartzen dituzten pazienteak ondo kontrolatu behar dira.
- Baliteke insulina- edo sulfonilurea-dosi txikiagoak hartu behar izatea, kanagliflozinarekin batera erabiltzen badira.
- Errifanpizina kanagliflozinararen efikazia murriz dezake, horren kontzentrazioa gutxitzen baitu.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) / 30 EGUN



Bot Plus, 2015eko ekaina.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Gida klinikoek DM2ren tratamendu farmakologiko mailakatu eta pertsonalizatu egitea 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, insulina ematea gomendatzen da. Ahozko terapia hirukoitza beste aukera bat da insulinarekin arazoak dituzten pazienteentzat⁹.

Kanagliflozina ez da ebaluatu gaixotze- eta heriotza-tasak hobetzeari dagokienez, eta bakarrik HbA_{1c}-ren murrizketari buruzko emaitzak ditugu. Horrez gain, bere profila ez dago ondo zehaztuta, bereziki gaixotasun kardiobaskularrak dituzten pazienteen kasuan.

Alternatiba bat edo bestea aukeratzeko, irizpide klinikoak eta eraginkortasuna hartu behar dira oinarritzat. Erabilitako dosiaren arabera, kanagliflozinararen eguneko kostua pioglitazonaren bikoitza da, gliptinen eta beste SGLT2 inhibitzaile batzuen antzekoa, eta GLP-1en antzekoen erdia.

Horregatik guztiagatik, kanagliflozina ez dakar abantailarik, eraginkortasunari eta segurtasunari dagokienez, ahotik hartzen diren beste antidiabetiko batzuen aldean, eta aukeratzat hartzekoa da soilik terapia bikoitzerako edo hirukoitzerako, giltzurrunen iragazketa glomerularra > 60 ml/min duten pazienteen kasuan eta metformina, sulfonilureak edo insulina egokiak ez badira.

BIBLIOGRAFIA BERRIA

- Drugs for Type 2 Diabetes. Treatment Guidelines from The Medical Letter®. 2014;12 (Issue 139):17-24.
- «Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2» Osakidetza. 2013. Hemen ikus daiteke: www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/eu

Erreferentzia bibliografiko guztiak PT-CANAGLIFLOZINA/V1/16062015 KANAGLIFLOZINAREN EBALUAZIO TXOSTENEAN daude, helbide honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



CANAGLIFLOZINA

Seguridad a largo plazo incierta y a un coste elevado

Nombre comercial y presentaciones:

▼ INVOKANA® (Janssen-Cilag)

100 mg, comprimidos recubiertos con película (55,26 €)

300 mg, comprimidos recubiertos con película (84,30 €)

Excipiente declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de Inspección (dosis de 300 mg)

Fecha de comercialización: Mayo 2015

Fecha de evaluación: Agosto 2015

Procedimiento de autorización: Centralizado

La canagliflozina es el segundo antidiabético inhibidor de SGLT2, con un mecanismo de acción dependiente de la función renal, que inhibe la reabsorción renal de glucosa, incrementando su eliminación renal. Se ha autorizado en monoterapia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o contraindicación y la dieta y el ejercicio no logran un control adecuado. También se ha autorizado en tratamiento combinado con otros antidiabéticos, incluyendo la insulina.

La canagliflozina no se ha evaluado en términos de mejora de morbi-mortalidad y solo se dispone de resultados en la reducción de la HbA_{1c}. En monoterapia, no se ha evaluado frente a sulfonilureas, gliptinas ni pioglitazona. Respecto a glimepirida con metformina, la combinación con metformina de canagliflozina 100 mg fue no inferior y la de canagliflozina 300 mg mostró una eficacia superior, con una reducción modesta (diferencia: -0,12%). En terapia triple con metformina y sulfonilurea, canagliflozina 300 mg ha mostrado una eficacia superior a sitagliptina 100 mg (diferencia: -0,37%). Por su mecanismo de acción, la principal limitación del uso de canagliflozina es la función renal.

Su perfil de seguridad está relacionado con su mecanismo de acción renal, con baja incidencia de hipoglucemias, aumento de frecuencia de infecciones genitales en mujeres y de efectos relacionados con la depleción de volumen. No se conoce su seguridad a largo plazo.

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, la canagliflozina no supone ninguna ventaja en términos de eficacia y seguridad con respecto a otros antidiabéticos orales y únicamente podría considerarse ser una opción en doble o triple terapia, en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, cuando los otros tratamientos disponibles no se consideren adecuados.

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

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, 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 POSOLOGÍA⁷

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 quienes el uso de MET se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones; (ii) tratamiento complementario en combinación con otros medicamentos antihiperlipemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Presentación de 300 mg: medicamento sujeto a condiciones restringidas de prescripción y que requiere visado previo para su financiación: Tratamiento de aquellos pacientes que con la dosis de 100 mg no alcanzan el control glucémico.

Dosis recomendada: 100 mg por vía oral, una vez al día, preferiblemente antes de la primera comida del día. Los comprimidos deben tragarse enteros.

EFICACIA CLÍNICA^{8-11,a}

La canagliflozina en monoterapia no se ha evaluado frente a sulfonilureas, gliptinas ni pioglitazona. La reducción de HbA_{1c} observada (en torno a 0,7%-1,0%) con canagliflozina en monoterapia es inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (-1% a -1,5%) y similar a la de gliptinas (-0,5% a -1,0%)^a. En terapia doble en combinación con metformina, canagliflozina 100 mg resultó ser no inferior (sobre HbA_{1c}) a glimepirida¹¹, mientras que canagliflozina 300 mg fue superior a glimepirida (diferencia modesta de -0,12%) y, en terapia triple con metformina y sulfonilurea, a sitagliptina 100 mg (diferencia de -0,37%). Se observó un efecto reductor del peso corporal (entre -2,5% y -4,7%) y de presión arterial^{9,10}.

SEGURIDAD^{7,8,12}

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de canagliflozina parece diferente al de otros antidiabéticos y relacionado con su mecanismo de acción renal.

En monoterapia o en combinación con metformina, la frecuencia de hipoglucemias fue similar a la de placebo (aproximadamente 4%). En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (glimepirida o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias. No hubo diferencias en cuanto a las hipoglucemias cuando se comparó con sitagliptina¹⁰.

Se observó un aumento en la incidencia de infecciones genitales femeninas en comparación con placebo (10,4%, 11,4% y 3,2% para 100 mg, 300 mg y placebo, respectivamente) y en los síntomas relacionados con la depleción de volumen (hipotensión: 1,1%, 1,5% y 0,4% para 100 mg, 300 mg y placebo, respectivamente).

Su perfil de seguridad a largo plazo no está suficientemente establecido.

La diuresis osmótica (pérdida de agua y sodio) asociada a su mecanismo de acción puede inducir deshidratación y alteraciones relacionadas, como hipotensión y síncope, sobre todo en pacientes vulnerables (ej.: pacientes de edad avanzada). Además, en combinación con metformina, debe valorarse el riesgo de acidosis láctica. 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 empagliflozina¹².

Uso en situaciones especiales⁷

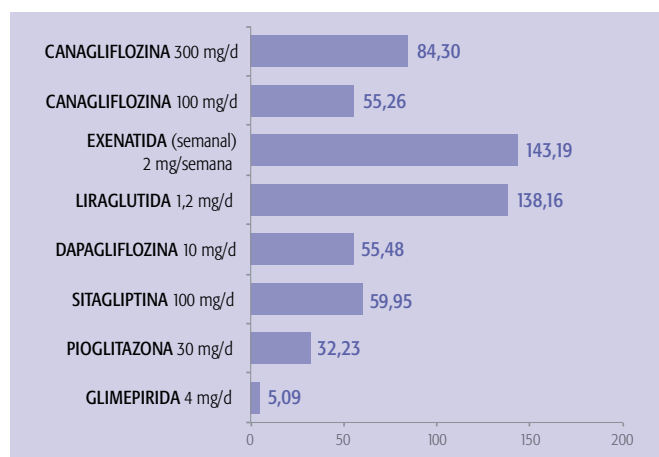
- **Insuficiencia renal.** No debe iniciarse el tratamiento si CrCl < 60 ml/min. Se debe ajustar la dosis a 100 mg si CrCl < 60 ml/min. Debe interrumpirse cuando el CrCl se mantenga < 45 ml/min. No utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis. Monitorizar la función renal antes de iniciar el tratamiento, al añadir otros medicamentos que puedan reducir la función renal y al menos anualmente.
- **Insuficiencia hepática.** No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- **Pacientes de edad avanzada.** Se recomienda comenzar con

la dosis de 100 mg, por ser vulnerables a la depleción de volumen y a la hipotensión.

Interacciones⁷

- La canagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.
- La canagliflozina aumenta la concentración de digoxina. Se debe vigilar adecuadamente a los pacientes que tomen digoxina u otros glucósidos cardiacos (digitoxina).
- Pueden requerirse dosis menores de insulina o de sulfonilureas cuando se usan en combinación con canagliflozina.
- La rifampicina puede reducir la eficacia de la canagliflozina al disminuir la concentración de ésta.

COSTE (€)/ 30 DÍAS



Bot Plus, junio 2015.

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 insulinización^b.

La canagliflozina no se ha evaluado en términos de mejora de morbi-mortalidad y solo se dispone de resultados en la reducción de la HbA_{1c}. Además, su perfil de seguridad no está bien definido, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular.

La elección entre las alternativas debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de canagliflozina es el doble que el de pioglitazona, similar al de las gliptinas y otros inhibidores SGLT2 y la mitad que los análogos de GLP-1.

Por todo ello, la canagliflozina no supone ninguna ventaja en términos de eficacia y seguridad con respecto a otros antidiabéticos orales y únicamente podría considerarse ser una opción en doble o triple terapia, en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, cuando metformina, sulfonilureas o insulina no se consideren adecuados.

NUEVA BIBLIOGRAFÍA

- Drugs for Type 2 Diabetes. Treatment Guidelines from The Medical Letter®. 2014;12 (Issue 139):17-24.
- “Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2” Osakidetza. 2013. Disponible en: www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE CANAGLIFLOZINA PT-CANAGLIFLOZINA/ V1/16062015 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>