

CANAGLIFLOZINA

Diabetes mellitus tipo 2

2015; (12)
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2015-12



<http://www.cadime.es>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Canagliflozina (DCI)	A10BX- Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas.
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Invokana® (Janssen-Cilag)	Comprimidos recubiertos de 100 y 300 mg.
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Noviembre de 2015	Receta médica. Visado de inspección para Canagliflozina 300 mg.

PUNTOS CLAVE

- Canagliflozina es un nuevo antidiabético oral que inhibe la reabsorción renal de glucosa con lo que aumenta su eliminación, produce glucosuria y disminuye la glucemia.
- En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cuando metformina y/o sulfonilurea están contraindicadas o no se toleran y está indicada la terapia combinada, se recomiendan metglitinidas, pioglitazona, inhibidores de dipeptidil peptidasa (gliptinas) o inhibidores del transportador renal sodio-glucosa 2, seleccionándolas individualmente en cada paciente.
- En el control glucémico (reducción de HbA1c) canagliflozina fue no inferior que glimepirida (ligeramente superior en dosis de 300 mg), ambas en terapia doble en combinación con ME; en terapia triple en combinación con metformina y sulfonilurea, canagliflozina 300 mg fue ligeramente superior a sitagliptina.
- Los efectos adversos más frecuentes son infecciones genito-urinarias y efectos relacionados con la depleción de volumen. No se conoce su seguridad a largo plazo, especialmente sobre el riñón.
- Su pauta de administración no presenta ventajas frente a otras alternativas disponibles y su coste es similar, ligeramente inferior a dapagliflozina y gliptinas.
- A la vista de las evidencias disponibles canagliflozina **no supone un avance en la terapéutica** de la diabetes mellitus tipo 2.



NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO

QUÉ ES

La canagliflozina (CA) actúa por inhibición del transportador renal sodio-glucosa 2 (SGLT-2), reduciendo la reabsorción con lo que aumenta la excreción renal de glucosa y disminuye la glucemia basal y postprandial. Su eficacia depende de la función renal y es independiente de la insulina (1-3). Con el mismo mecanismo de acción, dapagliflozina (DA) estaba disponible con anterioridad (4). CA se ha autorizado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (≥ 18 años) con diabetes mellitus 2 (DM2) cuando la dieta y el ejercicio no logran un control suficiente de la glucemia: en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a metformina (ME); en combinación con otros antidiabéticos incluida insulina (1-3). La dosis de inicio recomendada es de 100 mg por vía oral una vez al día. En pacientes que toleran bien CA, presentan aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 60 ml/min y necesitan un control glucémico más estricto puede aumentarse a 300 mg (3).

Canagliflozina, nuevo antidiabético oral sin ventajas frente a otras alternativas de segunda línea y seguridad renal a largo plazo desconocida.

TRATAMIENTO DE LA DM2

Cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado ME en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento, y en caso de intolerancia o contraindicación a ME las guías de práctica clínica recomiendan las sulfonilureas (SU) (gliclazida, glimepirida o glipizida) como alternativa de elección. Cuando la monoterapia, a dosis óptima y con adherencia adecuada, es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia, las guías proponen la terapia doble con ME y SU, y en caso de intolerancia o contraindicación a ME o SU puede seleccionarse como alternativa según las características de cada paciente: metglitinidas, pioglitazona, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) o gliptinas, e inhibidores del transportador renal sodio-glucosa 2 (ISGLT-2). Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización (5-8). [Ver algoritmo](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

CANAGLIFLOZINA FRENTE A SUS COMPARADORES EN DM2

Comparadores de referencia	Terapia doble. CA en combinación con ME frente a: GLIMEPIRIDA ≥4 mg en combinación con ME	Terapia triple. CA en combinación con ME + SU frente a: SITAGLIPTINA 100 mg en combinación con ME y SU
Eficacia	Canagliflozina 100 mg. No inferior Canagliflozina 300 mg. Superior sin diferencias significativas	Canagliflozina 100 mg. No evaluado Canagliflozina 300 mg. Superior sin diferencias significativas
Seguridad	Diferente, no concluyente	Diferente, no concluyente
Pauta	Similar	Similar
Coste	Superior	Inferior

EFICACIA

El programa clínico de CA incluyó 9 ensayos doble ciego, aleatorizados, en los que se midió la reducción de HbA1c como variable principal, entre las variables secundarias se incluyeron la reducción de peso y de presión arterial (2). En el único estudio de CA en monoterapia, frente a placebo, la reducción de HbA1c de fue -0,91% y -1,16% para CA 100mg y 300mg respectivamente (9).

En **terapia doble** en combinación con ME el estudio CANTATA-SU, mostró a las 52 semanas, una eficacia no inferior de CA 100 y 300 mg a la de glimepirida (GLM), reducciones medias de HbA1c de -0,81% y -0,93% vs -0,28% respectivamente; en el análisis de superioridad posterior CA 300 mg fue ligeramente superior a GLM (10). En **terapia triple** (CANTATA-D2) en combinación con ME y SU, CA 300 mg fue superior a sitagliptina (SI) con reducciones en HbA1c, a las 52 semanas, de -1,03% vs -0,66%, siendo la diferencia entre grupos de -0,37% (IC95% 0,50 a 0,25) (11).

Además, se ha realizado un estudio en personas de edad avanzada (13) y otro en pacientes con insuficiencia renal moderada (14), en los que la eficacia de CA fue de escasa relevancia clínica. Actualmente se encuentra en curso el estudio CANVAS, destinado a evaluar la seguridad cardiovascular de CA (1,2), que incluyó una rama de tratamiento con CA en combinación con insulina, observándose, frente a placebo, mejoría en el control glucémico y reducción del peso con mayor incidencia de efectos adversos (15).

La reducción del peso fue de -1,84 kg y -2,43 kg con CA 100 y 300 mg en los estudios frente a placebo (2-3); en los estudios comparativos CA 300 mg produjo mayores reducciones de peso y de la presión arterial que GLM y SI (10-12).

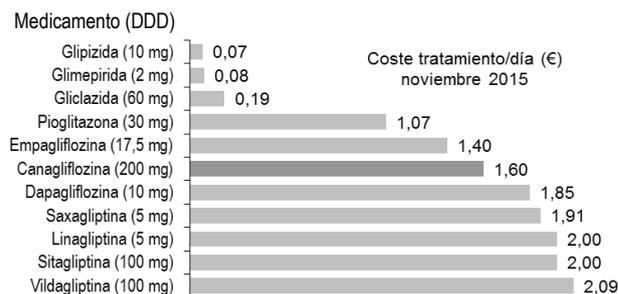
SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados con su mecanismo de acción: candidiasis genital (14,9% en mujeres y 3,7% en hombres) e infecciones urinarias (4,3%), fueron leves o moderadas y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento; los efectos relacionados con la depleción de volumen (hipotensión el más frecuente) se producen de forma dosis-dependiente y pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica (1-3), tras la comunicación de casos graves de cetoacidosis una nota de la AEMP recomienda vigilar la aparición de este efecto adverso (16). La FDA ha emitido recientemente alerta de seguridad sobre el incremento de fracturas óseas y disminución de densidad mineral asociados al tratamiento con CA (17).

La incidencia de hipoglucemias fue baja (≈ 4%) con CA en monoterapia o terapia combinada con ME y aumenta cuando CA se usó en terapia combinada con SU o insulina (2,3). La principal limitación es la función renal, no debiendo iniciarse el tratamiento con CA en pacientes con ACr <60 ml/min y debe interrumpirse

si ACr <45 ml/min (2,3). Su seguridad a largo plazo es desconocida, está sujeta a seguimiento adicional ▼. El plan de riesgos de la EMA alerta sobre la falta de datos de seguridad cardiovascular a largo plazo y su utilización en poblaciones especiales: mayores de 85 años, embarazadas, insuficiencia hepática, etc. Además, a los riesgos identificados, añade 6 importantes riesgos potenciales: daño renal y hepático, incremento del hematocrito, fotosensibilidad, hipoglucemias, y su utilización para perder peso (2).

COSTE



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Como señala el Informe de Posicionamiento Terapéutico, CA no dispone de estudios que ofrezcan resultados de morbi-mortalidad. No se ha evaluado frente a DA, ni frente a comparador de referencia en monoterapia ni en combinación con insulina (1). Su eficacia en la reducción de HbA1c depende de la función renal (1-3). En combinación con ME, la eficacia de CA 100 mg fue no inferior a GLM, y CA 300 mg ligeramente superior a GLM en doble terapia y a SI en triple terapia. Su seguridad, como en el caso de DA, es diferente a la de otras alternativas, con baja incidencia de hipoglucemias y aumento en la incidencia de infecciones genitales y urinarias y efectos relacionados con la depleción de volumen. No se conoce su seguridad a largo plazo, especialmente sobre la función renal. Su pauta de administración no presenta ventajas frente a otros antidiabéticos de segunda línea. Por todo lo anterior, CA constituye una opción más en la terapia combinada doble y triple (12) pero **no supone un avance en la terapéutica de la DM2.**

BIBLIOGRAFÍA

- 1- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-canagliflozina/V1/16062015. 2015.
- 2- EMA. EPAR Invokana® (canagliflozina). EMEA/H/C/002649/0000. 2013.
- 3- Ficha Técnica de Invokana® (Canagliflozina). 2013.
- 4- BOT Plus 2.0. Base de Datos de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®. 2015.
- 5- Aguilar Diosdado M et al. PAI. 2ª ed. 2011.
- 6- NICE. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. CG 87. 2009.
- 7- NICE. Pathways. Blood glucose lowering therapy for type 2 diabetes. 2015.
- 8- SIGN. Management of diabetes. SIGN 116. 2010.
- 9- Stenlof K et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):372-82.
- 10- Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382(9896):941-50.
- 11- Schemthaler G et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2508-15.
- 12- NICE. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. TAG 315. 2014.
- 13- Bode B et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995).* 2013 Apr;41(2):72-84
- 14- Yale JF et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(5):463-73.
- 15- Neal B et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):403-11.
- 16- AEMPS. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina, y empagliflozina. 2015.
- 17- FDA. Invokana and Invokamet (canagliflozin): Drug Safety Communication. New information on bone fracture risk and decreased bone mineral density. 2015.