



CIM

À TARDE NA
SOCIEDADE
FARMACÊUTICA

Sessão II - Inibidores do co
transportador de sódio e glucose 2

Ana Paróla
Hospital de Egas Moniz - CHLO

Contextualização

- Avanços na área da diabetologia
 - Novas classes de medicamentos;
 - Mudança de paradigmas:
 - Hb A1C alvo/glicémias alvo devem ser individualizadas;
 - Prioridade: Minimização do risco de hipoglicémia;
 - Prioridade: Minimização do risco de aumento de peso;
 - Regime simples para estimular adesão à terapêutica;
 - Escolha de regime deve ter em consideração custos directos para o doente e SNS;
 - Visão holística inclui: controlo de obesidade, Pressão arterial (PA), dislipidémia, entre outras;
- Planeamento e execução de estratégias multifactoriais



Novas classes terapêuticas

- Inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4-I);
- Tiazolidinedionas (TZDs);
- Derivados da D-fenilalanina ou glinidas (GLN);
- Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2);
- Agonista do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1);
- Associações de antidiabéticos orais.



Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or	DPP-4-i	DPP-4-i	TZD	TZD	TZD	DPP-4-i
or	SGLT2-i	SGLT2-i	SGLT2-i	DPP-4-i	SGLT2-i	SGLT2-i
or	GLP-1-RA	GLP-1-RA	Insulin*	GLP-1-RA	Insulin*	GLP-1-RA
or	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)





GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM



LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

Entry A1C ≥ 7.5%

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent +

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent + 2nd-line agent +

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

Entry A1C > 9.0%

SYMPTOMS

NO

YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND



Few adverse events and/or possible benefits



Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE



CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA

Inibidores do co transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)

Facultam a diminuição da glicémia através do bloqueio da reabsorção de glucose no túbulo renal proximal, por inibição do SGLT2.

Transportador com elevada expressão no rim, responsável pela reabsorção da glucose a partir do filtrado glomerular de volta para a circulação.

A ação destes inibidores é independente da função das células beta no pâncreas e da via metabólica da insulina.

Ações secundárias: perda calórica, associada a perda de gordura corporal e redução do peso corporal, diurese ligeira, com consequente diminuição sustentada e moderada da pressão arterial.



Inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)

3 fármacos aprovados para tratamento de DM tipo II

Canagliflozina (Invokana[®]) 100/300mg

Dapagliflozina (Forxiga[®]) 5/10mg

Empagliflozina (Jardiance[®]) 10/25mg

Inibição reversível e selectiva do SGLT2

Afinidade ≠ para os 3 fármacos

Canagliflozina: inibição dose dependente do SGLT1



Indicações terapêuticas aprovadas

Diabetes mellitus tipo 2 em adultos para:

- em monoterapia;
- em terapêutica de associação combinada (incluindo insulina).


Administração de dapagliflozina ou empagliflozina
uma vez por dia, com ou sem alimentos

Administração de canagliflozina
em jejum antes da primeira refeição do dia



Condições de utilização

Utilização deve ser limitada:

- Associação com outros antidiabéticos;
- 2ª linha em associação a metformina se CI ou reação adversa a sulfonilureias;
- 3ª linha, após metformina e sulfonilureia, como uma das possíveis opções;
- Dapagliflozina  c/pioglitazona e análogos GLP-1;
- Redução de dose se combinado com Insulina ou SU;

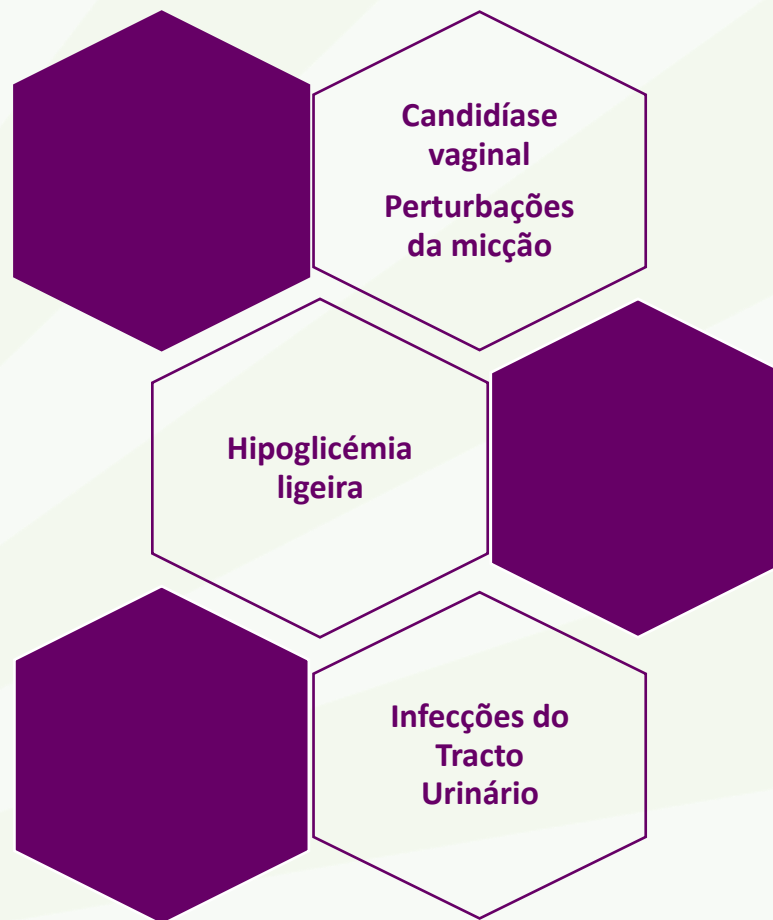


Ensaio Clínicos

D.C.I.	N doentes	Tipo de esquemas	Comparadores	Redução média HbA1C relativa ao comparador	Risco eventos cardiovasculares
Canagliflozina	10.285	Monoterapia Terapia combinada+ metformina/SU/ Insulina/Pioglitazona 26-52 sem	Placebo Glimepirida Sitagliptina Terapêutica de associação	0,62% -1,16%	<0,91% (IC 95%)
Dapagliflozina	4.273	Monoterapia Terapia combinada+ metformina/SU/ Insulina/sitagliptina 24-208 sem	Placebo Gliplizida Gliplizida+ metformina Metformina Metformina +Inib. DPP-4	0,52% -0,68	<0,79% (IC 95%)
Empagliflozina	11.577	Monoterapia Terapia combinada+ metformina/SU/ Insulina/Pioglitazona/Ini b. DDP-4 24-102 sem	Placebo Metformina+ Linagliptina Terapêutica de associação	0,48-0,85%	↓ 14%



Perfil de segurança



Alertas de segurança

73

Cetoacidose
diabética

19

Urosépsis
Pielonefrite

1-10/1000

Amputação
membros
inferiores



Farmacocinética

Efeito dos alimentos na absorção
não relevantes

Ligação às proteínas plasmáticas
em diferentes extensões

Inib. SGLT-2

Glucuronidação

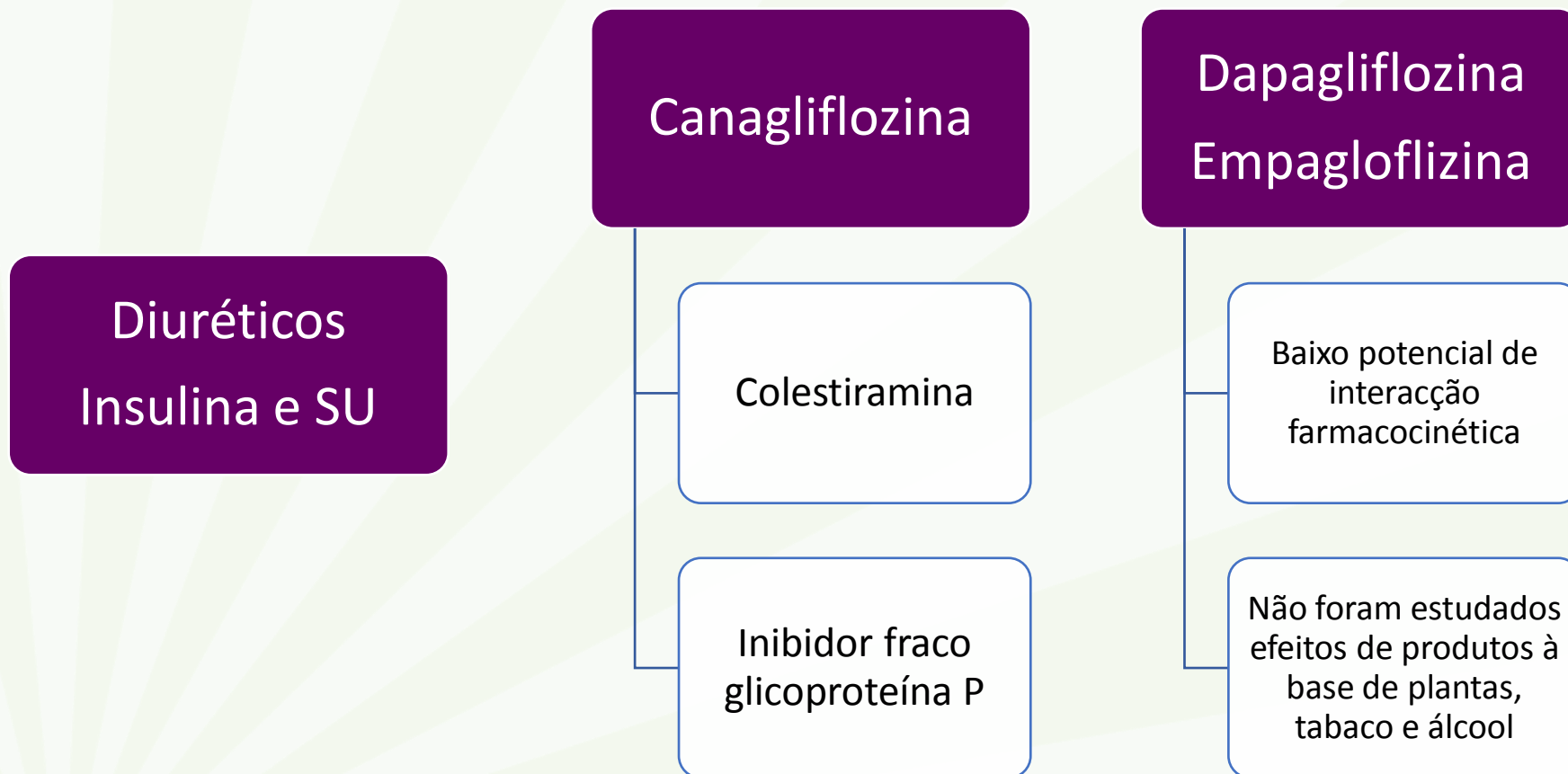
Metabolização mínima pelo CYP 3A4

Baixo potencial de interacção

Eliminação nas fezes ou **urina**



Interações medicamentosas



Populações especiais

Doente Renais	<ul style="list-style-type: none">• CI Clcr«30mL/min• Ajuste dose Clcr»45mL/min «60mL/min• Dapagliflozina CI Clcr«60mL/min
Idosos	<ul style="list-style-type: none">• Experiência clínica limitada• Idades 75 -85 anos
Gravidez/lactação	<ul style="list-style-type: none">• Barreira placentária• Excreção no leite



Obrigado pela atenção



**CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA**

Referências Bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017; 40 (Suppl. 1): S1–S2.
2. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA. 2016; 316: 313–324.
3. Prontuário terapêutico online 2013. [acedido a 16/01/2017]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>.
4. Infomed online. [acedido a 03/04/2017]. Disponível em: app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php.
5. Resumo das Características do Medicamento. Jardiance®. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Publicado a 16/06/2014. Última atualização a 08/12/2016. [acedido a 30/01/2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf.
6. Resumo das Características do Medicamento. Invokana®. Janssen-Cilag S.p.A. Publicado a 29/11/2013. Última atualização a 19/10/2016. [acedido a 02/02/2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf.
7. Resumo das Características do Medicamento. Forxiga®. AstraZeneca AB. Publicado a 29/11/2013. Última atualização a 18/05/2016. [acedido a 12/02/2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
8. INFARMED. Formulário Nacional de Medicamentos. [acedido a 30/01/2017]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/pt/fnm/detalhes.php?id=3304%20&cft=&dci=Dapagliflozina&ff=&chnm=&aim=&grupo=>
9. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Medicamentos para o Tratamento da Diabetes Mellitus. Última atualização em Maio/2015. [acedido a 30/01/2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/FNM_DiabMell_CNFT_Word_altera%C3%A7%C3%B5es_Maio15.pdf/a00bcf4f-c977-49a2-9830-2eedbc8ee7ec.
10. Federal Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Publicado a 15/05/2015. Última atualização a 07/01/2016. [acedido a 16/01/2017]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>.
11. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. Publicado a 12/02/2016. Última atualização a 12/02/2016. [acedido a 27/02/2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002470.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
12. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Publicado a 24/02/2017. Última atualização a 24/02/2017. [acedido a 27/02/2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_\(previously_Canagliflozin\)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_(previously_Canagliflozin)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).

