

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FORXIGA® 5 mg (Dapagliflozina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ASTRAZENECA CAMCAR S.A., Republica de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL LP, Indiana, Estados Unidos de América.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-014-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de abril de 2020.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Dapagliflozina (eq. a 12,30 mg de propanediol de dapagliflozina)	5,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30° C.

### Indicaciones terapéuticas:

Diabetes mellitus tipo 2

Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, en combinación con la dieta y el ejercicio - como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia. - en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para consultar los resultados de los estudios en relación a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico y acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones Advertencias , Interacciones y Farmacodinamia.

Insuficiencia cardíaca

Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Insuficiencia renal

Tratamiento de la diabetes mellitus

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones Posología, Farmacodinamia y Farmacocinética). En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, no debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante (ver las secciones Posología, Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Farmacocinética)
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min).

En pacientes tratados con dapagliflozina tanto para la insuficiencia cardíaca como para la diabetes mellitus tipo 2, debe considerarse el tratamiento adicional para la reducción de glucosa en caso de que la TFG caiga de forma persistente por debajo de los 45 mL/min. Insuficiencia hepática Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Posología y Farmacocinética).

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver sección Farmacodinamia). Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección Reacciones Adversas).

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta

(por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

**Diabetes mellitus tipo 2** Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver sección Reacciones Adversas). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones Posología, Advertencias, Reacciones Adversas y Farmacodinamia).

## Insuficiencia cardíaca

La experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA es limitada.

## Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

## Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## Efectos indeseables:

### Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus tipo 2 En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre- especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en la diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE, (ver la sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

## Insuficiencia cardíaca

En el estudio de desenlaces cardiovasculares con dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), 2.368 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.368 pacientes con placebo para una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluyó a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y a pacientes con TFGe  $\geq 30$  mL/min / 1.73 m<sup>2</sup>.

El perfil global de seguridad de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil conocido de seguridad de dapagliflozina.

## Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC).

Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo<sup>a</sup>

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raros	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas*,b,c Infección del tracto urinario*,b,d	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,i</sup>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) <sup>b,i,l</sup>		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento* Sequedad de boca**			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción <sup>l</sup>			Angioedema	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda*				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria*,f	Nicturia**			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**			
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito <sup>g</sup> Disminución del aclaramiento	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento			

	renal de	inicial** <sup>b</sup>			
	creatinina	Aumento de la			
	durante el	urea			
	tratamiento	sanguínea**			
	inicial <sup>b</sup>	Disminución			
	Dislipidemia <sup>h</sup>	de peso**			

a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Cándida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al 0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

i Ver sección Advertencias.

j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en el promedio anual.

\* Notificadas en  $\geq 2\%$  de los sujetos y  $\geq 1\%$  más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

\*\* Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en  $\geq 0,2\%$  de los sujetos y un  $\geq 0,1\%$  más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Estudios clínicos en diabetes mellitus tipo 2 Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente reportó eventos adversos graves de infecciones genitales en el grupo con dapagliflozina y solo uno en el grupo con placebo. Hubo 7 (0.3%) pacientes con eventos adversos que llevaron a la discontinuación debido a infecciones genitales en el grupo con dapagliflozina y ninguno en el grupo con placebo.

## Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos post comercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección Advertencias).

En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

## Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección Interacciones).

En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos

graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se reportaron importantes eventos de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes tanto en los grupos de tratamiento con dapagliflozina como con placebo y se observaron únicamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección Advertencias).

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) / bloqueadores del receptor tipo I de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, los números de pacientes con eventos indicativos de depleción del volumen fueron 170 (7,2%) en el grupo con dapagliflozina y 153 (6,5%) en el grupo con placebo. Hubo menos pacientes con eventos graves de síntomas indicativos de depleción del volumen en el grupo con dapagliflozina (23 [1,0%]) comparado con el grupo con placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares con independencia de la presencia de la diabetes en la línea de base y de la TFGe basal.

#### Cetoacidosis diabética en la diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección Advertencias).

En el estudio DAPA-HF se reportaron eventos de cetoacidosis diabética en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo con dapagliflozina y ninguno en el grupo con placebo.

**Infecciones del tracto urinario** En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección Advertencias). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13

estudios de seguridad, se notificó una agrupación de reacciones en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR  $\geq$  30 y  $<$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq$  0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, la TFGe se redujo con el tiempo tanto en el grupo con dapagliflozina como en el grupo con placebo. La disminución inicial en la media de TFGe fue -4.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el grupo con dapagliflozina y -1.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el grupo con placebo. A los 20 meses, el cambio desde la línea de base en la TFGe fue similar entre grupos de tratamiento: -5.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> para dapagliflozina y -4.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> para placebo.

### **Posología y modo de administración:**

#### Posología

Diabetes mellitus tipo 2 La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones Interacciones y Reacciones Adversas).

Insuficiencia cardíaca La dosis recomendada es 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-HF, dapagliflozina fue administrada en conjunto con otras terapias de insuficiencia cardíaca (ver la sección Farmacodinamia).

#### Poblaciones especiales

Tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal Como la eficacia glucémica depende de la función renal, Forxiga no se debe iniciar para mejorar el control glucémico en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG]  $<$  60ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min (ver las secciones Advertencias, Reacciones Adversas, Farmacodinamia y Farmacocinética).

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Tratamiento de insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal No se requiere ajuste de dosis según la función renal (consulte la sección Advertencias)

Existe experiencia limitada con dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG  $<$  30 mL/min).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg cuando se indique.

#### Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños de 0 a < 18 años. No hay datos disponibles

#### Forma de administración

Forxiga puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Interacciones farmacodinámicas

###### Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección Advertencias).

###### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ver las secciones Posología y Reacciones Adversas).

##### Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente a través de la conjugación de glucurónidos mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

##### Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

##### Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento

en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

#### Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección de Preclínica). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con dapagliflozina.

#### Lactancia

Se desconoce si la dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Dapagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La influencia de Forxiga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza dapagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina.

### **Sobredosis:**

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrólitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10BK01

Grupo farmacoterapéutico: A- Tracto alimentario y metabolismo, A10-Drogas usadas en diabetes, A10B-Drogas hipoglucemiantes, excl. insulinas, A10BK-Otras drogas hipoglucemiantes, excl.. insulinas

Mecanismo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente ( $K_i$ : 0,55 nM) de SGLT2.

La inhibición de SGLT2 por parte de dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo renal proximal con una reducción concomitante en la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, dapagliflozina aumenta el transporte de sodio al túbulo distal, lo cual se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto combinado con la diuresis osmótica conduce a una reducción en la sobrecarga de volumen, reducción de la presión arterial, y precarga y poscarga más bajas, lo que pudiera tener efectos beneficiosos sobre el remodelado cardíaco. Otros efectos incluyen un aumento en los hematocritos y en la reducción del peso corporal. Los beneficios cardíacos de dapagliflozina no son exclusivamente dependientes del efecto hipoglucemiante en la sangre y no están limitados a los pacientes con diabetes, según se demostró en el estudio DAPA-HF.

La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. En tal sentido, en sujetos con glucosa normal en la sangre, dapagliflozina presenta una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina.

El SGLT2 se expresa selectivamente en el riñón. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1.400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

Eficacia clínica y seguridad

Diabetes mellitus tipo 2 Tanto el aumento del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte fundamental del tratamiento de diabetes tipo 2.

Se han realizado catorce estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 7.056 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia glucémica y la seguridad de Forxiga; 4.737 sujetos de estos estudios recibieron tratamiento con dapagliflozina. Doce estudios tenían un periodo de tratamiento de 24 semanas de duración, 8 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 80 semanas (duración total del estudio de hasta 104 semanas), un estudio tuvo un periodo de tratamiento de 28 semanas de duración y un estudio fue de 52 semanas de duración con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio de 208 semanas). La duración media de la diabetes, osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta por ciento (50%) tenía insuficiencia renal leve y el 11% presentaba insuficiencia renal moderada. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los sujetos eran hombres, el 84% eran de raza blanca, el 8% de raza asiática, el 4% de raza negra y el 4% pertenecían a otros grupos raciales. El ochenta y un por ciento (81%) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$ . Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente.

Se ha realizado un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo en 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto en los acontecimientos cardiovasculares y renales.

#### Control Glicémico Monoterapia

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración (con un período de extensión adicional) para evaluar la seguridad y la eficacia de la monoterapia con Forxiga en sujetos con un control insuficiente de la diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento con dapagliflozina una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) de la HbA1c en comparación con placebo (Tabla 2).

En el periodo de extensión, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (cambio medio ajustado del -0,61% y -0,17% con respecto al valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente).

**Tabla 2. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con la dapagliflozina**

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8.01	7.79
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.89	-0.23
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup> (IC del 95%)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
<b>Proporción de sujetos (%) que alcanzaron:</b>		
HbA1c < 7% Tras el ajuste en función del valor inicial	50.8 <sup>s</sup>	31.6

<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	94.13	88.77
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-3.16	-2.19
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-0.97	
(IC del 95%)	(-2.20, 0.25)	

LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).

Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo de tratamiento a corto plazo con doble enmascaramiento.

Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

$p < 0.0001$  frente al placebo.

No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar las variables secundarias.

#### Tratamiento de adición en combinación

En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas (con periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó Forxiga como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente ( $HbA1c > 6,5\%$  y  $\leq 10\%$ ). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 4). En la semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de  $-0,32\%$  para dapagliflozina y  $-0,14\%$  para glipizida. En la semana 208, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de  $-0,10\%$  para dapagliflozina y  $0,20\%$  para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5%, 4,3% y 5,0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8%, 47,0% y 50,0%, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue de 56,2% y 39,7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50,0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

#### Resultados obtenidos después de 52 semanas (método LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de la dapagliflozina o de la glipizida al tratamiento con metformina

<b>Parámetro</b>	<b>Dapagliflozina + metformina</b>	<b>Glipizida + metformina</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401

<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.52	-0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina <sup>c</sup>	0.00 <sup>d</sup>	
(IC del 95%)	(-0.11, 0.11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina <sup>c</sup>	-4.65 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-5.14, -4.17)	

LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).

Sujetos aleatorizados y tratados con un valor inicial y al menos 1 valor determinado posteriormente

<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial

<sup>d</sup> No inferior a la asociación de glipizida + metformina

<sup>\*</sup>  $p < 0.0001$

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo ( $p < 0,0001$ ; Tablas 5, 6 y 7).

Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación (glimepirida e insulina) con datos de 48 semanas (glimepirida) y datos de hasta 104 semanas (insulina). En la semana 48, en adición a sitagliptina (con o sin metformina), el cambio medio ajustado con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo fue de  $-0,30\%$  y  $0,38\%$ , respectivamente. En el estudio de adición a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (el cambio medio ajustado con respecto al valor basal fue del  $0,78\%$  y  $0,02\%$  con 10 mg y placebo, respectivamente). En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa), las reducciones en la HbA1c fueron de  $0,71\%$  y  $-0,06\%$  del cambio medio ajustado desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg con una dosis media de 76 UI/día. En el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10,5 UI/día y 18,3% IU/día desde los valores iniciales (un promedio de 84 y 92 UI/día de dosis media) en la semanas 48 y 104, respectivamente. La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 fue de 72,4% para el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg y 54,8% para el grupo con placebo.

Tabla 4. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (método LOCF<sup>a</sup>) sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina sitagliptina (con o sin metformina)

	Adición de la dapagliflozina al tratamiento con:			
	Metformina <sup>1</sup>		Inhibidor de la DPP-4 (sitagliptina <sup>3</sup> ) ± metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Valor inicial (media)	7.92	8.11	7.90	7.97
Cambios frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-0.54*		-0.48*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
<b>Proporción de sujetos (%) que alcanzaron HbA1c &lt; 7%</b>				
Tras el ajuste en función del valor inicial	40.6**	25.9		
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Valor inicial (media)	86.28	87.74	91.02	89.23
Cambios frente al valor inicial <sup>c</sup>	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-1.97*		-1.89*	
(IC del 95%)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

1 Metformina ≥ 1,500 mg/día; 2sitagliptina 100 mg/día

a LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

b Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo

c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

\* Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante oral

\*\* Valor p < 0,05 frente a placebo + hipoglucemiante oral

Tabla 5. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas sobre la adición de la dapagliflozina en combinación con sulfonilurea (glimepirida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición de la dapagliflozina al tratamiento con:			
	Sulfonilurea (glimepirida <sup>1</sup> )		Sulfonilurea ± Metformina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108

<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Valor inicial (media)	8.07	8.15	8.08	8.24
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-0.68*		-0.69*	
(IC del 95%)	(-0.86, -0.51)		(-0.89, -0.49)	
<b>Proporción de sujetos (%) que alcanzaron HbA1c &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Tras el ajuste en función del valor inicial	31.7*	13.0	31.8*	11.1
<b>Peso corporal (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>				
Valor inicial (media)	80.56	80.94	88.57	90.07
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-1.54*		-2.07*	
(IC del 95%)	(-2.17, -0.92)		(-2.79, -1.35)	

<sup>1</sup> Glimepiride 4 mg / día; <sup>2</sup> Metformin (formulaciones de liberación prolongada o inmediato) ≥ 1.500 mg / día dosis máxima tolerada, la cual debe ser dosis por lo menos la mitad de la dosis máxima, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes de la inscripción.

- <sup>a</sup> Estudio aleatorizado y pacientes tratados con una situación basal y al menos 1 post-línea base de medición de eficacia.
- <sup>b</sup> Las columnas 1 y 2, HbA1c se analizó utilizando la última observación realizada (ver nota d); Columnas 3 y 4, la HbA1c se analizó utilizando LRM (ver nota e)
- <sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
- <sup>d</sup> LOCF: última observación (antes del tratamiento de rescate) llevada a cabo.
- <sup>e</sup> Análisis longitudinal de medidas repetitivas.

\* p < 0.0001 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral

Tabla 6. Resultados en la Semana 24 (LOCFa) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales

<b>Parámetro</b>	<b>Dapagliflozina + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8.58	8.46
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.90	-0.30
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-0.60*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.45)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		

<b>Parámetro</b>	<b>Dapagliflozina + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>2</sup></b>	<b>10 mg Placebo + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>2</sup></b>
Valor inicial (media)	94.63	94.21
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-1.67	0.02
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup> (IC del 95%)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
<b>Dosis media diaria de insulina (UI)<sup>1</sup></b>		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup> (IC del 95%)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Porcentaje de sujetos con una reducción ≥ 10% de la dosis media diaria de insulina (%)	19.7**	11.0

LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (en o antes de la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, cuando era necesario).

Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo de tratamiento a corto plazo con doble enmascaramiento.

Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial y del tratamiento con un hipoglucemiante oral

\* p < 0.0001 frente a la asociación de placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

\*\* p < 0.05 frente a la asociación de placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

Sólo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta, intermedia y basal) en los sujetos que cumplían los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

Al inicio del estudio, el 50% de los sujetos recibían insulina sola y el 50% tomaban 1 o 2 hipoglucemiantes orales además de insulina; en este último grupo, el 80% tomaban metformina sola, el 12% una asociación de metformina y una sulfonilurea y el resto otros hipoglucemiantes orales.

En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo

Un total de 1.236 pacientes, sin tratamiento previo, con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados con activo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo frente a terapia con los mono componentes.

El tratamiento de dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 8), y condujo a reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina)..

Tabla 7. Resultados en la semana 24 (LOCFa) en un estudio controlado con activo de una terapia con la combinación de dapagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

**Tabla 7. Resultados en la semana 24 (LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con activo de una terapia con la combinación de dapagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo**

---

<b>Parámetro</b>	<b>Dapagliflozin a 10 mg + metformina</b>	<b>Dapagliflozin a 10 mg</b>	<b>Metformina</b>
------------------	---	----------------------------------	-------------------

N <sup>b</sup>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (media)	9,10	9,03	9,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Diferencia con respecto a dapagliflozina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Diferencia con respecto a metformina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada.

<sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo.

<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial.

\* Valor p < 0,0001.

### Glicemia en ayunas

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como adición a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/L [-34,2 a -21,7 mg/dL]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/L [-6,0 a 3,8 mg/dL]). Este efecto se observó en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la semana 104.

En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFG<sub>e</sub> ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: 1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) en comparación con -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) para placebo (p=0,001).

### Glucosa posprandial

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a glimepirida produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la semana 48.

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a sitagliptina (con o sin metformina) produjo reducciones en la glucosa postprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas que se mantuvieron hasta la semana 48.

### Peso corporal

Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas (p<0,0001, Tablas 5 y 6). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2,22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo, o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2,14 y -2,88 kg, respectivamente.

Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de no-inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con glipizida de -4,65 kg a las 52 semanas (p<0,0001, Tabla 4) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5,06 kg y -4,38 kg, respectivamente).

Un estudio de 24 semanas en 182 sujetos diabéticos empleando absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) para evaluar la composición corporal, demostró reducciones con dapagliflozina 10 mg más metformina en comparación con placebo más metformina, respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada por DEXA, más que pérdida de tejido magro o líquidos. El tratamiento con Forxiga más metformina produjo una

disminución numérica del tejido adiposo visceral en comparación con el tratamiento con placebo y metformina en un subestudio con resonancia magnética

#### Presión arterial

En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas. En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente.

En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05).

Control glicémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3A (TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados en la Semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

	Dapagliflozina <sup>a</sup> 10mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>b</sup> Diferencia media con placebo <sup>b</sup> (95% IC)	-0,37 -0,34* (-0,53, -0,15)	-0,03
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial <sup>c</sup> (95% IC)	-3,42 (-2,15-0,69)	-2,02

<sup>a</sup> Metformina o metformina hidrocloreuro fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

<sup>b</sup> Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial

<sup>c</sup> Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial

\* p<0,001

#### Pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 9\%$

En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c  $\geq 9,0\%$ , el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2,04% y 0,19% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento

de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente).

#### Resultados cardiovasculares y renales

El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad  $\geq$  55 años en hombres o  $\geq$  60 años en mujeres y uno o más de dislipidemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida.

De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años.

La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% eran mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante  $\leq$  5 años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y el 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [UACR]  $\geq$  30 a  $\leq$  300 mg/g o  $>$  300 mg/g, respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antidiabéticos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%).

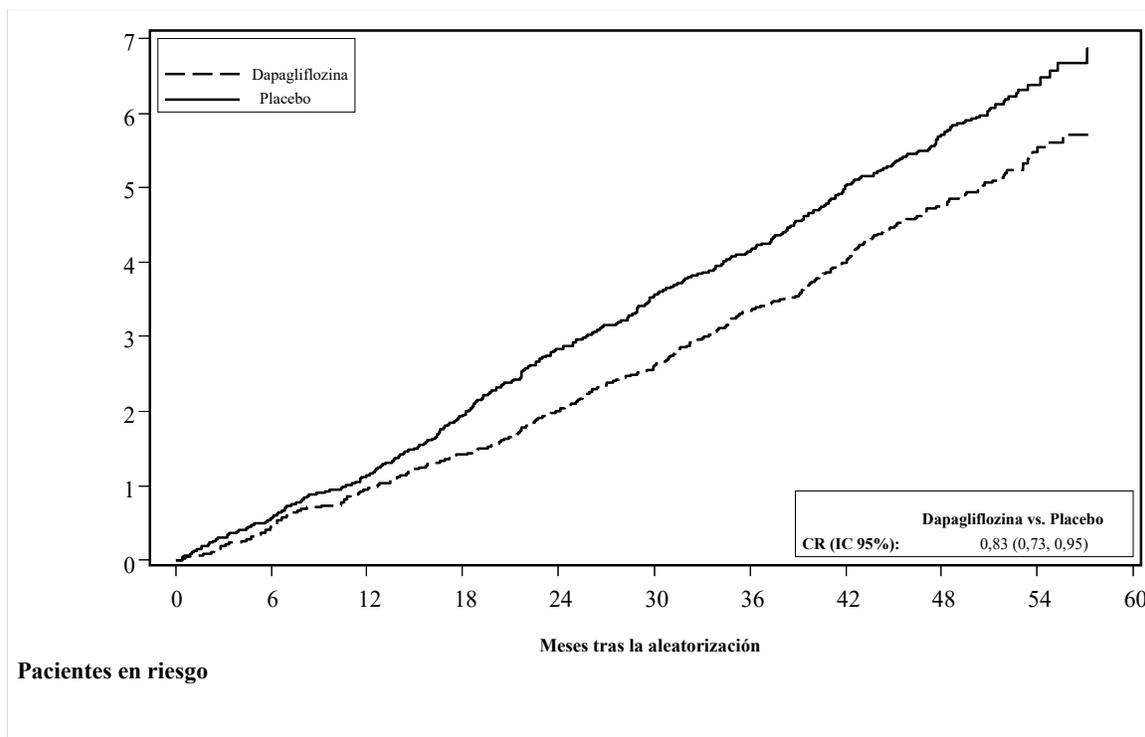
Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa.

Acontecimientos adversos cardiovasculares graves Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ( $p < 0,001$  unilateral).

Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2).

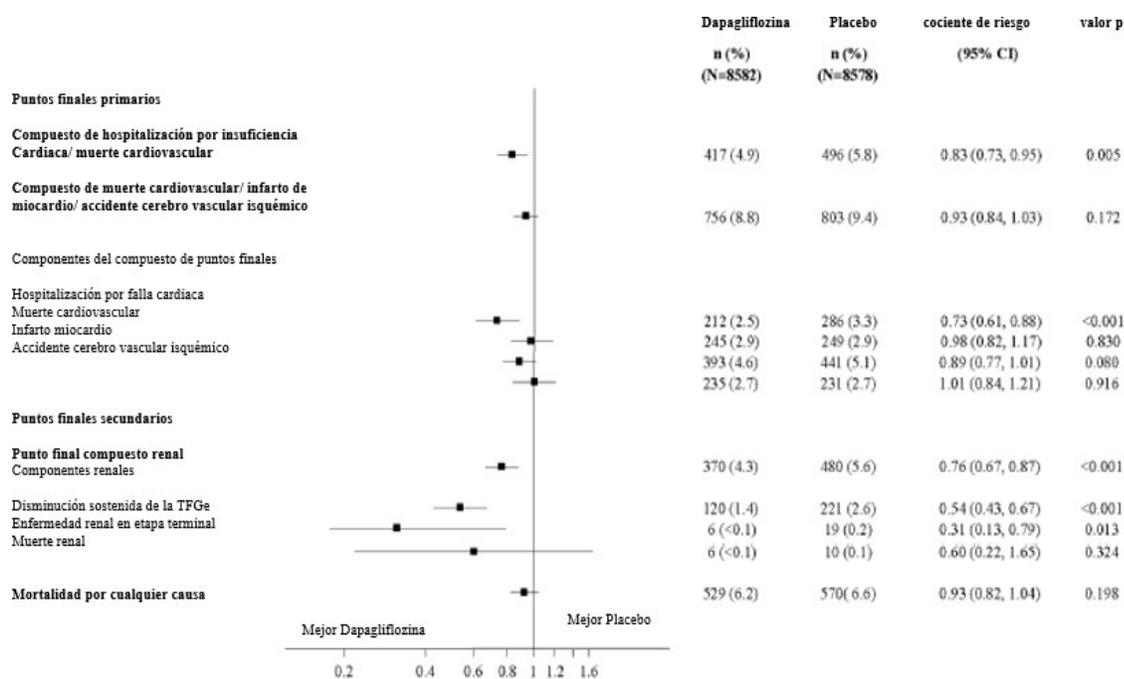
El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

Figura 1: Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular



Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE ( $p=0,172$ ). La variable renal combinada y la mortalidad por todas las causas, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado

Figura 2: Efecto del tratamiento de variables primarias combinadas y sus componentes, y las variables secundarias y componentes



El punto final compuesto renal se define como: disminución confirmada sostenida  $\geq 40\%$  en TFGe a TFGe  $<60$  mL / min /  $1.73\text{m}^2$  y / o enfermedad renal en etapa terminal (diálisis  $\geq 90$  días o trasplante renal, TFGe confirmado sostenido  $<15$  mL / min /  $1.73\text{m}^2$ ) y / o muerte renal o cardiovascular.

Los valores p son valores p de dos lados para puntos finales primarios y valores p nominales para puntos finales secundarios y todos los componentes individuales. El tiempo hasta el primer evento se analizó en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no se suma al número de eventos en el punto final compuesto. IC = intervalo de confianza.

#### Nefropatía

Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2).

El cociente de riesgo (HR) para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo.

Además, dapagliflozina redujo la aparición de nueva albuminuria confirmada (HR 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87]) y llevó a una mayor regresión de la macroalbuminuria (HR 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20]) en comparación con placebo.

#### Insuficiencia cardíaca

Dapagliflozina y la Prevención de Desenlaces Adversos en la Insuficiencia Cardíaca (DAPA-HF) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) con fracción de eyección reducida (fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI]  $\leq 40\%$ ) para determinar el efecto de dapagliflozina comparado con placebo al añadirse al estándar de tratamiento de base, sobre la incidencia de muerte cardiovascular y deterioro de la insuficiencia cardíaca.

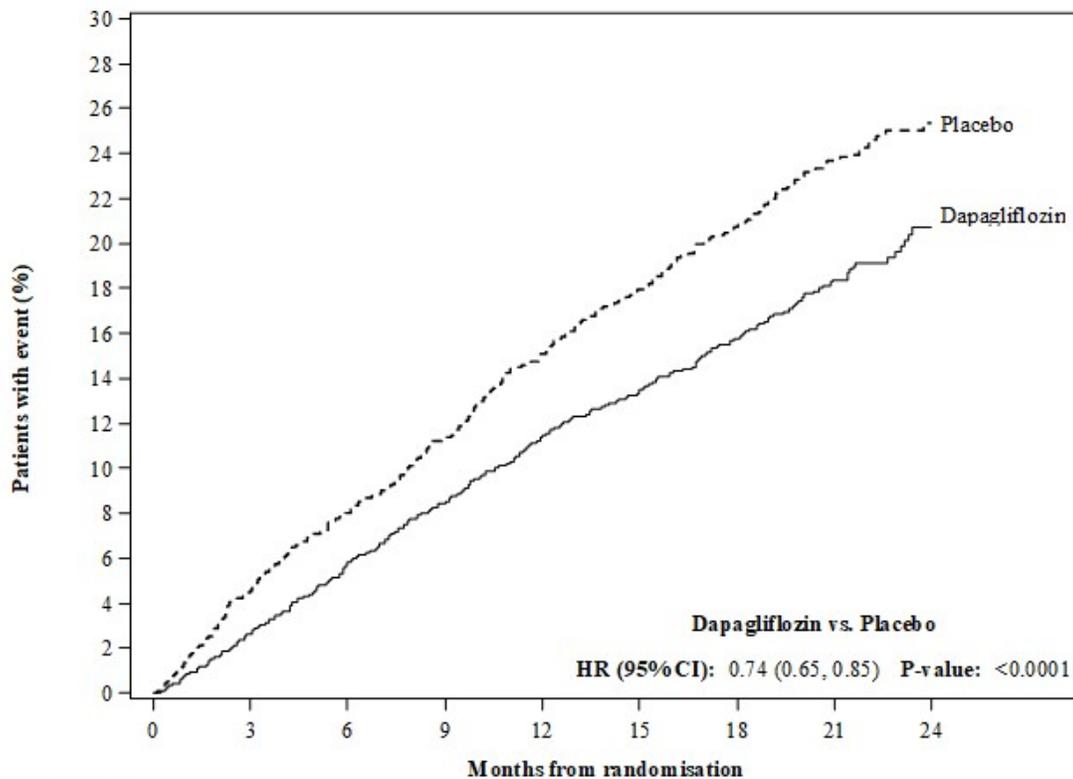
De los 4.744 pacientes, 2.373 fueron aleatorizados para recibir dapagliflozina 10 mg y 2.371 para recibir placebo y se les hizo seguimiento durante una mediana de 18 meses. La media de edad de la población del estudio fue de 66 años, y el 77% eran hombres.

En la línea de base, el 67,5% de los pacientes fueron clasificados como clase II de NYHA, el 31,6% como clase III y 0,9% como clase IV, la mediana de FEVI fue de 32%, el 56% de las insuficiencias cardíacas fueron isquémicas, el 36% fueron no isquémicas y el 8% fueron de etiología desconocida. En cada grupo de tratamiento el 42% de los pacientes tenían una historia de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes en cada grupo fueron clasificados como teniendo diabetes mellitus tipo 2 con base en una HbA1c  $\geq 6,5\%$  tanto al ser reclutados como al asignarse aleatoriamente. Los pacientes se encontraban recibiendo el estándar de tratamiento; el 94% de los pacientes fueron tratados con IECA, ARA o con inhibidor de neprilisina del receptor de angiotensina (INRA, 11%), 96% con betabloqueadores, 71% con antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), 93% con diuréticos y el 26% tenía un dispositivo implantable.

Los pacientes con TFGe  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al momento del reclutamiento fueron incluidos en el estudio. La media de TFGe fue de 66 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, el 41% de los pacientes tenía TFGe  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y el 15% tenía TFGe  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Muerte cardiovascular y deterioro de la insuficiencia cardíaca Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita de emergencia por insuficiencia cardíaca (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85],  $p < 0.0001$ ). El efecto se observó de forma temprana y fue sostenido durante toda la duración del estudio (Figura 3).

Figura 3: Tiempo hasta la primera ocurrencia del compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita de emergencia por insuficiencia cardíaca

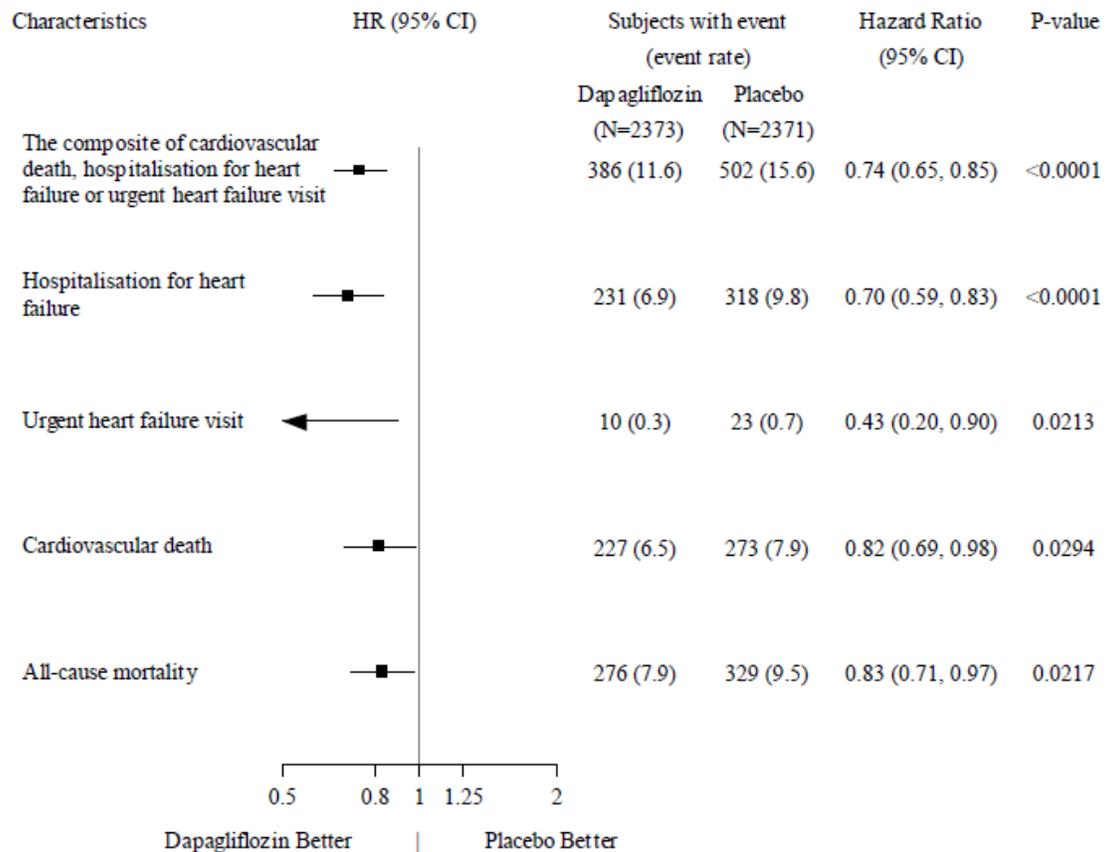


Patients at risk	
Dapagliflozin:	2373    2305    2221    2147    2002    1560    1146    612    210
Placebo:	2371    2258    2163    2075    1917    1478    1096    593    210

Una visita de emergencia por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación no planificada y urgente por parte de un médico, p.ej. en una sala de emergencias, y que requirió tratamiento para el deterioro de la insuficiencia cardíaca (distinto a solo un aumento en los diuréticos orales). Los pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del período.

Todos los tres componentes del criterio de valoración primario compuesto contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento (Figura 4). Hubo pocas visitas de emergencia por insuficiencia cardíaca.

Figura 4 Efectos del tratamiento para el criterio de valoración primario compuesto, sus componentes y la mortalidad por cualquier causa



Una visita de emergencia por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación no planificada y urgente por parte de un médico, p.ej. en una sala de emergencias, y que requirió tratamiento para el deterioro de la insuficiencia cardíaca (distinto a solo un aumento en los diuréticos orales). El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos de cada componente y no se suma al número de eventos en el criterio de valoración compuesto. Las tasas de eventos se presentan como el número de sujetos con evento por 100 pacientes años de seguimiento. Valores p para los componentes individuales y la mortalidad por cualquier causa son nominales.

Dapagliflozina también redujo el número total de eventos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primeros y recurrentes) y de muerte cardiovascular; hubo 567 eventos en el grupo con dapagliflozina versus 742 eventos en el grupo con placebo (cociente de tasas 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002).

El beneficio de tratamiento de dapagliflozina se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes. Dapagliflozina redujo el criterio de valoración primario compuesto de incidencia de muerte cardiovascular y de deterioro de insuficiencia cardíaca con una HR de 0.75 (95% CI 0.63, 0.90) en pacientes con diabetes y 0.73 (95% CI 0.60, 0.88) en pacientes sin diabetes.

El beneficio de tratamiento de dapagliflozina sobre placebo sobre el criterio de valoración primario también fue consistente entre los otros subgrupos claves, incluyendo terapia concomitante para la insuficiencia cardíaca, función renal (TFGe), edad, género y región.

Desenlaces reportados por pacientes – síntomas de insuficiencia cardíaca El efecto de tratamiento de dapagliflozina sobre los síntomas de insuficiencia cardíaca fue analizado a través del cuestionario de Puntuación Total de Síntomas de Miocardiopatía de Kansas City (KCCQ-TSS), el cual cuantifica la frecuencia de síntomas y gravedad de la insuficiencia cardíaca, incluyendo fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. El puntaje va desde 0 a

100, donde los puntajes más altos representan un mejor estado de salud. El tratamiento con dapagliflozina condujo a un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente importante sobre placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medidos por el cambio desde la línea de base en el mes 8 en el KCCQ-TSS, (cociente de beneficio de 1.18 [95% CI 1.11, 1.26];  $p < 0.0001$ ). Tanto la frecuencia de los síntomas como la carga de síntomas contribuyeron con los resultados. El beneficio se observó tanto en la mejora de los síntomas de insuficiencia cardíaca como en la prevención del deterioro de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

En los análisis de sujetos con respuesta, la proporción de pacientes con una mejora clínicamente importante en el KCCQ-TSS desde la línea de base a los 8 meses, definida como de 5 puntos o más, fue más alta para el grupo de tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. La proporción de pacientes con un deterioro clínicamente importante definido como de 5 puntos o más, fue inferior para el grupo de tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Los beneficios observados con dapagliflozina continuaron cuando se aplicaron cortes más conservadores para cambios clínicamente importantes mayores (Tabla 9).

Tabla 9 Número y porcentaje de pacientes con mejora y deterioro clínicamente importantes en el KCCQ-TSS a los 8 meses

<b>Cambio desde el valor inicial a los 8 meses:</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg n<sup>a</sup>= 2086</b>	<b>Placebo n<sup>a</sup>= 2062</b>		
<b><i>Mejora</i></b>	<b>n (%) mejora<sup>b</sup></b>	<b>n (%) mejora<sup>b</sup></b>	<b>Cociente de probabilidades<sup>c</sup> (95% CI)</b>	<b>Valor p<sup>f</sup></b>
> 5 puntos	933 (44.7)	794 (38.5)	1.14 (1.06. 1.22)	0.0002
> 10 puntos	689 (33.0)	579 (28.1)	1.13 (1.05. 1.22)	0.0018
> 15 puntos	474 (22.7)	406 (19.7)	1.10 (1.01. 1.19)	0.0300
<b><i>Deterioro</i></b>	<b>n (%) mejora<sup>d</sup></b>	<b>n (%) mejora<sup>d</sup></b>	<b>Cociente de probabilidades<sup>e</sup> (95% CI)</b>	<b>Valor p<sup>f</sup></b>
> 5 puntos	537 (25.7)	693 (33.6)	0.84 (0.78. 0.89)	<0.0001
> 10 puntos	395 (18.9)	506 (24.5)	0.85 (0.79. 0.92)	<0.0001

<sup>a</sup> Número de pacientes con un KCCQ-TSS observado o que murieron antes de los 8 meses.

<sup>b</sup> Número de pacientes que tuvieron una mejora observada de al menos 5, 10 o 15 puntos desde el valor inicial. Los pacientes que murieron antes del punto en el tiempo en cuestión fueron contabilizados como sin mejora.

<sup>c</sup> Para la mejora, un cociente de probabilidades > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

<sup>d</sup> Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 o 10 puntos desde el valor inicial. Los pacientes que murieron antes del punto en el tiempo en cuestión fueron contabilizados como si tuvieran deterioro.

<sup>e</sup> Para el deterioro, un cociente de probabilidades < 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

<sup>f</sup> Los valores p son nominales.

## Nefropatía

Hubo pocos eventos del criterio de valoración renal compuesto (disminución confirmada y sostenida en la TFGe  $\geq$  50%, ESRD, o muerte renal); la incidencia fue de 1,2% en el grupo con dapagliflozina y de 1,6% en el grupo con placebo.

## Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

### Absorción

La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>T</sub> de dapagliflozina tras la

administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración con una comida rica en grasas redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el  $T_{m\acute{a}x}$  en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Forxiga puede administrarse con o sin alimentos.

#### Distribución

La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l.

#### Biotransformación

La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucuronido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucuronido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucuronido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos.

**Eliminación** Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ( $t_{1/2}$ ) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de [ $^{14}C$ ]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

#### Linealidad

La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la dapagliflozina.

**Insuficiencia hepática** En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Edad avanzada ( $\geq 65$  años) No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes  $> 70$  años de edad.

#### Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.

#### Sexo

Se ha calculado que el AUC<sub>0-24</sub> medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.

#### Raza

No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

#### Peso corporal

Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la prole.

En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue  $\geq 15$  veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la prole adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se

limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embrioletales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2021.