

DAPAGLIFLOZINA

Resumen de Propiedades

DAPAGLIFLOZINA

A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM

A10 DRUGS USED IN DIABETES

A10B BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS

A10BK Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors

ATC code Name DDD U Adm.R Note

A10BK01 dapagliflozin 10 mg O

Last updated: 2026-01-20

Antes:

A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM

A10 DRUGS USED IN DIABETES

A10B BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS

A10BX Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins

ATC code Name DDD U Adm.R Note

A10BX09 dapagliflozin 10 mg O

Last updated: 2015-12-16

Protección Decreto 2085:

20067183 Dapagliflozina propanodiol monohidrato 10 mg FORXIGA® comprimidos recubiertos 5 mg. 10 mg Astrazeneca UK
Limited INVIMA 2015M-0015725 IMPORTAR Y VENDER 12/03/2015 12/03/2020 8.2.3.0.N10 Acta 47 de 2013 Acta 51 de 2013
numeral 3.1.1.1

Descripción monográfica del pionero: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf

Archivo de Reserva Med-Informática (ARMI): http://www.med-informatica.net/STAR/AntologiaFarmacoterapeutica/DAPAGLIFOZINA_Forxiga_DM_WC500136026.pdf

Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf

Archivo de Reserva Med-Informática (ARMI): http://www.med-informatica.net/STAR/AntologiaFarmacoterapeutica/DAPAGLIFOZINA_Forxiga_EPAR_WC500136025.pdf

En Europa este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3.FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de color amarillo, biconvexos, de aproximadamente 1,1 x 0,8 cm en diagonal, con forma de rombo, recubiertos con película, con "10" grabado en una cara y "1428" en la otra.

4.DATOS CLÍNICOS

4.1Indicaciones terapéuticas

Forxiga está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en: Monoterapia

Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.

Tratamiento adicional en combinación

En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado (ver datos disponibles sobre las diferentes combinaciones en la sección 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2Posología y forma de administración

Posología

Monoterapia y tratamiento adicional en combinación

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día en monoterapia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina. 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 secciones 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eficacia 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. No se recomienda el uso de Forxiga en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (pacientes con un aclaramiento de creatinina [CrCl] < 60 ml/min o una tasa de filtración

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

No está indicado ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (= 65 años)

En general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina.

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Forxiga no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia 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 sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²), 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. No se recomienda el uso de Forxiga en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min o TFGe

< 30 ml/min/1,73 m²) 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 secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)

- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

- Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a

4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de un CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m², debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2).

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa (ver sección 4.5) o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

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 enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen 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 4.8).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. 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.

Pacientes de edad avanzada

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 secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

En pacientes de = 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

(ver sección 4.8).

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (ver sección 4.8).

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Combinaciones no estudiadas

No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

Análisis de orina

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

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa anhidra. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos 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 4.4).

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 (ver secciones 4.2 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación 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.

Otras interacciones

No se han estudiado los efectos del tabaco, la alimentación, los productos de herbolario ni el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de dapagliflozina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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 5.3). 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido placebo, con las excepciones de los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea (SU) y adición a insulina. Los tratamientos de combinación con sulfonilurea y adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver Hipoglucemia más abajo).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo. 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 (= 1/10), frecuentes (= 1/100, < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000, < 1/100), raras (= 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios controlados con placebo

Ver ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

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

bVer información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

cVulvovaginitis, 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 Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

dInfección 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.

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

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

gLa 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.

hEl 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%.

*Notificadas en = 2% de los sujetos y = 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 = 0,2% de los sujetos y un = 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

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

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 4.5).

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

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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.

Depleción del volumen

Se notificaron reacciones relacionadas con 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 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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.

Infecciones del tracto urinario

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 4.4). 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.

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas al medicamento 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). Esta agrupación de reacciones se notificó 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 = 60 ml/min/1,73m²) 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 = 30 y < 60 ml/min/1,73m² (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 = 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.

Hormona paratiroidea (PTH)

Se observaron ligeros aumentos en los niveles séricos de PTH, siendo los aumentos mayores en individuos con niveles iniciales de concentración de PTH más elevados. Las mediciones de la densidad ósea en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve no indicaron ninguna pérdida ósea durante un periodo de tratamiento de dos años.

Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50%) y placebo/comparador (1,50%), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto periodo de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios post-autorización.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (= 65 años)

En sujetos = 65 años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 7,7% de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 3,8% de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos =65 años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,7% y 0,8% de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 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

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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 electrolitos 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas, código ATC: A10BX09

Mecanismo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K_i : 0,55 nM) del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón sin que se haya detectado ninguna expresión en más de 70 tejidos distintos, incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, mama, vejiga y cerebro. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la reabsorción de la glucosa filtrada continúa. 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. 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 Forxiga.

La excreción urinaria de glucosa (glucosuria) inducida por dapagliflozina se asocia a una pérdida calórica y a reducción del peso. La inhibición del cotransportador de glucosa y sodio por dapagliflozina también se asoció a diuresis leve y a natriuresis transitoria. 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

Se han realizado trece ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 6.362 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia y la seguridad de Forxiga; 4.273 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) 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 y dos por ciento (52%) 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 9% de raza asiática, el 3% de raza negra y el 4% pertenecían a otros grupos raciales. El ochenta por ciento (80%) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC) = 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.

Control Glucémico 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 en la Semana 24 (LOCFa) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

Ver ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

aLOCf: última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

bTodos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

doble ciego a corto plazo

cMedias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

* Valor $p < 0,0001$ frente a placebo

§ No evaluado en cuanto a significación estadística debido al procedimiento de evaluación secuencial de los criterios de valoración secundarios

Tratamiento 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 $= 10\%$). 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 3). 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.

Tabla 3. Resultados en la Semana 52 (LOCFa) en un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina

Ver ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

aLOCF: Última observación considerada

bSujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

cMedias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

dNo inferior a glipizida + metformina

* Valor $p < 0,0001$

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y 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 4, 5 y 6).

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 las 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 (LOCFa) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o sitagliptina (con o sin metformina)

Ver ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

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

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

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

cMedias 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 de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con sulfonilurea (glimepirida) o metformina y una sulfonilurea

Ver ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

1 glimepirida 4 mg/día; 2 Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) = 1.500 mg/día más la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima tolerada, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento.

aPacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

bColumnas 1 y 2, $HbA1c$ analizada usando la LOCF (ver nota d); Columnas 3 y 4, $HbA1c$ analizada usando el LRM (ver nota e)

cMedias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

eLRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

* Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)

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)

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

Ver ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

aLOCf: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada

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

cMedia de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral * Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + insulina $\pm$ hipoglucemiante oral

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

1 El aumento de las pautas de insulina (incluyendo la insulina de acción corta, intermedia y basal) solo se permitía si los sujetos cumplían los criterios predeterminados de GPA.

2 El cincuenta por ciento de los sujetos recibía monoterapia con insulina en el momento inicial; el 50% recibía 1 ó 2 hipoglucemiante(s) oral(es) añadido(s) a la insulina: En este último grupo, el 80% tomaba metformina sola, el 12% recibían un tratamiento de metformina más una sulfonilurea y el resto, tomaban otros hipoglucemiantes orales.

Glucemia 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 glucemia en ayunas (-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.

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 4 y 5). 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 3) 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.

Seguridad cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de episodios cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, 34,4% de los sujetos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio y 67,9% tenía hipertensión. Los acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el primer episodio de uno de los criterios de valoración siguientes: muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio (IM) u hospitalización por angina inestable. La tasa de acontecimientos principales fue del 1,62% por paciente-año en los sujetos tratados con dapagliflozina y del 2,06% por paciente-año en los sujetos tratados con el comparador. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,58; 1,07) lo que indica que en este análisis, Forxiga no se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La muerte cardiovascular, IM e ictus se observaron con una razón de riesgos de 0,77 (95% IC: 0,54; 1,10).

Pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia renal moderada (TFGe = 30 a < 60 ml/min/1,73 m²)

La eficacia de dapagliflozina también se evaluó por separado en un estudio específico de diabéticos con insuficiencia renal moderada (252 sujetos con TFGe media de 45 ml/min/1,73 m²). A las 24 semanas, el cambio medio de la HbA1c con respecto al valor inicial fue del -0,44% y -0,33% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente.

Pacientes con un valor inicial de HbA1c = 9%

En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c = 9,0%, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dapagliflozina en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) 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_{máx} y el AUC_t 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_{máx} de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el T_{máx} 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-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido 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 [14C]-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_{máx} 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_{máx} y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada (= 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_{ss} 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

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 progenie. 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 = 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 progenie 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 = 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías = 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 periodos 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 embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

6.DATOS FARMACÉUTICOS

6.1Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460i) Lactosa anhidra Crospovidona (E1201) Dióxido de silicio (E551) Estearato de magnesio (E572) Película de recubrimiento Alcohol polivinílico (E1203) Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350 Talco (E553b) Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2Incompatibilidades

No procede.

6.3Periodo de validez

3 años

6.4Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu/Alu

Envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísters con calendario no precortados.

Envases de 30x1 y 90x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7.TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suecia

8.NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/795/006 14 comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/007 28 comprimidos recubiertos con película

EU/1/12/795/008 98 comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidos) comprimidos recubiertos con

película EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidos) comprimidos recubiertos con película

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12/noviembre/2012

10.FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos

<http://www.ema.europa.eu/>.

ANTOLOGIA FARMACOTERAPEUTICA. Descripción adaptada de: ©: <https://rxed.eu/es/f/Forxiga/2/>

Actas relevantes de Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA sobre este Principio Activo. Notas Farmacovigilanc

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

Circular 10 de 2020 Artículo 4° fija No. | ID MR | ATC | Descripción Principio Activo | Forma Farmacéutica | Precio por Unidad de Regulación | Unidad de Regulación | Principio activo base del cálculo

Circular 10 de 2020 Artículo 4° fija 101 | 190 | A10BX09 | Dapagliflozina | Sólido - Oral | 434,561987 | mg | Dapagliflozina Base Circular: ID | ID_MR | ATC_INVIMA_MR | PRINCIPIO_ACTIVADO_MR | FORMA_FARMA_MR | PRUmC | UmC |

Metodología_Cálculo | Circular que incorpora a Control Directo

07 de 2018: 70 | 190 | A10BX09 | Dapagliflozina | Tableta o Cápsula | 411,79 | mg (2) | PRI | Circular 03 de 2017 y Circular 04 de 2018 (2) Precio por base

Art.4° de Circular 04 de 2018 ratifica Art.5° de Circular 03 de 2017 (vigente 01mar18) que fija VUmC así: 39 | 190 | A10BX09 | Dapagliflozina | Tableta o Cápsula | mg | 411,79. Este valor constituye Precio de Referencia para productos del Plan de Beneficios CON cargo a UPC -antes POS- y Precio Máximo de Venta para SIN cargo a UPC, antes No-POS.

Detalle Registro Sanitario en INVIMA: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1275054_2015006474.pdf

Archivo de Reserva Med-Informática (ARMI): [http://www.med-](http://www.med-informatica.net/STAR/AntologiaFarmacoterapeutica/DAPAGLIFOZINA_Forxiga_RS_1275054_2015006474.pdf)

[informatica.net/STAR/AntologiaFarmacoterapeutica/DAPAGLIFOZINA_Forxiga_RS_1275054_2015006474.pdf](http://www.med-informatica.net/STAR/AntologiaFarmacoterapeutica/DAPAGLIFOZINA_Forxiga_RS_1275054_2015006474.pdf)

3.1.1.1. FORXIGA® 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS FORXIGA® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Expediente :

20067183 Radicado : 2013106949 Fecha : 20/09/2013

Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

Composición:

? Cada comprimido de 5 mg contiene: 6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

? Cada comprimido de 10 mg contiene: 12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones:

Monoterapia: Forxiga® está indicado, en complemento de la dieta y del ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Adición al tratamiento con otros fármacos: Forxiga® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al usarse en combinación con la metformina, con una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina), o con insulina (sola o combinada hasta con dos antidiabéticos orales), cuando el tratamiento existente, solo o junto con una dieta y ejercicio, no permiten un control glucémico adecuado.

Tratamiento combinado inicial: Forxiga® está indicado como tratamiento inicial al combinarse con la metformina, en complemento de una dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, cuando resulta adecuada la administración de una asociación de dapagliflozina y metformina.

Contraindicaciones: Forxiga® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Forxiga® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VfGe continuamente < 45 ml/min/1.73 m² o una DEPCr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (NPT).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VfGe < 30 ml/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina Forxiga® no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

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

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos.

La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina).

Tratamiento combinado inicial

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de Forxiga® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3.51 Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos Adversos: Experiencia adquirida durante los estudios clínicos.

Se utilizaron dos grupos importantes de pacientes para evaluar las reacciones con Forxiga® 10 mg versus control, un grupo de estudios placebo-controlados y un grupo más grande de estudios activo- y placebo-controlados.

Estudios placebo-controlados.

El primero es un grupo pre-especificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, usados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a enfermedades malignas, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluadas por estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios adicionales (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias adicionales), y una combinación inicial con el estudio de metformina. A través de estos 13 estudios, 2360 pacientes recibieron tratamiento una vez al día con Forxiga® 10 mg y 2295 fueron tratados con placebo (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 13 estudios proveen una duración media de exposición de 22 semanas.

La edad promedio de la población era de 59 años y 4% era mayor de 75 años.

Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población era de sexo masculino; 84% era de raza blanca, 9% asiática y 3% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes por 9 años, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal era normal o estaba ligeramente alterada en 88% de los pacientes, y moderadamente alterada en el 11%.

Estudios activo- y placebo-controlados.

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activo- y placebocontrolados, usados para evaluar y presentar datos de enfermedades malignas y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con Forxiga® y 3403 recibieron control (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 21 estudios proveen una duración media de exposición a Forxiga® 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-años). A través de ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población era de 58 años y 3.5% era mayor de 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era de raza blanca, 16% asiática, y 4% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía historia de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal basal era normal o ligeramente alterada en 89% de los pacientes, y moderadamente alterada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, Forxiga® 5 mg fue evaluado en un grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados, que incluyeron 1145 pacientes tratados con Forxiga® 5 mg como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados para Forxiga® 5 mg provienen de este grupo.

La incidencia global de eventos adversos para el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fue de 60.0% comparada con 55.7% para el grupo placebo. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg fue de 4.3% comparada con 3.6% para el grupo placebo. Los eventos más comúnmente reportados que condujeron a discontinuación y que fueron reportados por lo menos en 3 pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fueron daño renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento en la creatinina sérica (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%), e infección micótica vulvovaginal (0.1%).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas en este análisis agrupado de 13 estudios placebo-controlados (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) reportadas en ?2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia ?1% que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) en estudios placebo-Controlados, reportadas en ?2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia ?1% que en los pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia)*,†

Clase de sistema orgánico	Término preferido	FORXIGA® 10 mg N=2360
Infecciones e infestaciones	Infección genital‡	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario§	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poliuria	Frecuente

*Los 13 estudios placebo-controlados incluyeron 3 sobre la monoterapia, 1 sobre el tratamiento combinado inicial con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con insulina, 1 sobre la adición al tratamiento con pioglitazona, 1 sobre la adición al tratamiento con sitagliptina, 1 sobre la adición al tratamiento con glimepirida, y 2 estudios con terapia combinada adicional. La Tabla muestra datos hasta de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

‡ La infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, infección fungosa genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis causada por cándida, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar, y vaginitis bacteriana.

§ La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal, y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

A continuación se describen, por cada régimen terapéutico, las demás reacciones adversas notificadas en ? 5% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga®, con una incidencia ? 1% mayor que en los pacientes tratados con un placebo o con el fármaco de referencia, y que se observaron en al menos 3 pacientes o más del grupo tratado con 10 mg de Forxiga®, independientemente de la relación causal evaluada por el investigador.

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina: cefalea (Forxiga® 10 mg: 5.3%; placebo: 3.1%). Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una tiazolidinediona: rinitis (Forxiga® 10 mg: 7.9%; placebo: 3.6%), diarrea (Forxiga® 10 mg: 6.4%; placebo: 4.3%).

Hipovolemia

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ocurrieron eventos graves en 0.2% de los pacientes a través de los 21 estudios activo- y placebo-controlados, y fueron equilibrados entre Forxiga® 10 mg y el comparador. En el análisis de subgrupo de pacientes que estaban tomando diuréticos de asa, o

con edad ≥ 65 años en el grupo de 13 estudios placebo-controlados, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue ligeramente más alta en aquellos tratados con Forxiga® 10 mg que en quienes recibieron placebo (eventos en pacientes que estaban tomando diuréticos de asa: 2.5% vs. 1.5%; eventos en pacientes ≥ 65 años de edad: 1.7% vs. 0.8%, respectivamente).

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen en 0.6% de los pacientes que recibieron Forxiga® 5 mg comparados con 0.4% de quienes recibieron placebo en el grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ningún paciente que estaba tomando diurético de asa y sólo 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.5%) tuvo un evento relacionado con depleción de volumen durante el tratamiento con Forxiga® 5 mg comparado con 1 paciente que estaba recibiendo diurético de asa (1.8%) y 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.4%) tratado con placebo.

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con daño renal moderado, con VFGe ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73m², la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue más alta en pacientes con Forxiga® 10 mg (4.7%) y Forxiga® 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones genitales en el 5.5% y el 0.6% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® y con un placebo, respectivamente. Todas las infecciones genitales notificadas en pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron el retiro del paciente del estudio (Forxiga® 10 mg: 0.2%; placebo: 0%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.4%; placebo: 1.2%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 3.4%; placebo: 0.2%). Las infecciones genitales notificadas con mayor frecuencia consistieron en micosis vulvovaginales en mujeres, y en balanitis en los varones.

En 9 de los 13 estudios del grupo placebo-controlado, con tratamiento a largo plazo se tuvieron datos disponibles. Para este grupo a corto plazo más el grupo a largo plazo placebo-controlado (duración media del tratamiento: 439.5 días con 10 mg de Forxiga® y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes con infecciones genitales fueron del 7.7% (156/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 1.0% (19/1956) con el grupo placebo. De los 156 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que desarrollaron una infección, 106

(67.9%) sólo tuvieron un episodio infeccioso y 17 (10.9%) tres o más. De los 19 pacientes tratados con un placebo que presentaron una infección, 17 (89.5%) tuvieron un solo episodio infeccioso y ninguno tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones genitales recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección genital durante el estudio (33.3% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 9.5% con el placebo) que los pacientes que no tenían una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 5.2%; placebo: 0.5%).

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Infecciones urinarias

Se reportaron eventos de infecciones urinarias en 4.7% y 3.5% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. La mayoría de las infecciones urinarias de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y las infecciones urinarias sólo provocaron la retirada del paciente del estudio en raras ocasiones (FORXIGA® 10 mg: 0.2%; placebo: 0.1%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.5%; placebo: 6.7%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 1.8%; placebo: 1.3%).

En 9 de los 13 estudios en el grupo placebo-controlado, estuvieron disponibles datos de tratamiento a largo plazo. Para este análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 439.5 días con Forxiga® 10 mg y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes que contrajeron infecciones urinarias fueron del 8.6% (174/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 6.2% (121/1956) con el grupo placebo. De los 174 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que contrajeron una infección, 135 (77.6%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 11 (6.3%) tuvieron tres o más. De los 121 pacientes tratados con un placebo que contrajeron una infección, 94 (77.7%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 12 (9.9%) tuvieron tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección urinaria durante el estudio (6.0% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 5.9% con el placebo) que los pacientes sin una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 4.4%; placebo: 3.0%).⁹⁷

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de terapia de fondo usada en cada estudio. Los estudios de Forxiga® adicionado a sulfonilúrea o como una adición a insulino terapia tuvo índices de hipoglucemia con el tratamiento con Forxiga® más altos que con el tratamiento con placebo. En estudios con Forxiga® usado como monoterapia, adicionado a metformina, adicionado a pioglitazona, y combinación inicial con metformina hasta por 102 semanas, no se produjeron reportes de episodios de hipoglucemia mayor. En un estudio de Forxiga® 10 mg adicionado a sitagliptina (con o sin metformina) hasta por 48 semanas,

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más sitagliptina (sin metformina). En estos estudios, la frecuencia de episodios de hipoglucemia menor fue similar (<5%) a través de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo placebo.

En un estudio con Forxiga® 10 mg adicionado a glimepirida hasta por 48 semanas, que también incluyó otras dosis de Forxiga®, se produjo un episodio de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con dapagliflozina 2.5 mg más glimepirida. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 7.9% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más glimepirida y 2.1% de los pacientes tratados con placebo más glimepirida.

En un estudio de adición a metformina, que comparó Forxiga® con glipizide hasta por 104 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia mayor en pacientes tratados con glipizide más metformina, y ninguno en pacientes tratados con Forxiga® más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 2.5% de los pacientes tratados con Forxiga® más metformina y 42.4% de los pacientes tratados con glipizide más metformina.

En un estudio de adición a insulina (con o sin 2 agentes antidiabéticos orales adicionales, incluyendo metformina) que comparó Forxiga® 10 mg más insulina con placebo más insulina hasta por 24 semanas, se produjo un episodio (0.5%) de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. A la semana 104, se reportaron episodios de hipoglucemia mayor en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina hasta por 24 semanas. A la semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. En dos estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de fondo (sola o con uno o más tratamientos antidiabéticos orales), el índice de episodios menores de hipoglucemia también se incrementó en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg comparados con aquellos tratados con placebo.

Cáncer

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, la proporción global de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con Forxiga® (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señales de carcinogenicidad o mutagenicidad en datos de animales. Al considerar los casos de tumores que ocurren en los diferentes sistemas orgánicos, el riesgo relativo asociado con Forxiga® fue superior a 1 para algunos tumores (por ej., vejiga y seno) e inferior a 1 para otros (por ej., sangre y tejido linfático, ovarios, tracto renal). Ni los incrementos ni las reducciones en el riesgo fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas orgánicos. Teniendo en cuenta la ausencia de hallazgos de tumores en estudios no clínicos, como también la corta latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con ningún tipo de tumor.

Pruebas de la función hepática

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, no hubo desequilibrio a través de los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN en 1.2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) o AST >3 x ULN y bilirrubina >2 x ULN en 7 pacientes (0.1%) que estaban recibiendo cualquiera de las dosis de Forxiga®, 5 pacientes (0.2%) recibiendo Forxiga® 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) tratados con comparador.

Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de las reacciones cardiovasculares notificadas en los 21 estudios activo- y placebo-controlados y confirmadas por un comité de evaluación independiente. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y hospitalización debida a angina inestable. La incidencia de acontecimientos incluidos en la variable principal fue del 1.46 por 100 pacientes-años en pacientes tratados con Forxiga® y del 2.14 en pacientes tratados con el comparador, por 100 pacientes-años. La razón de riesgos entre Forxiga® y el fármaco de referencia fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.10). El tratamiento con Forxiga® no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

? Aprobación de la información farmacológica de nueva entidad química.

? Forma farmacéutica.

? Concentración.

? Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002.

? Aprobación de indicaciones.

? Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

? Aprobación de información para prescribir clave 1-2013. Fecha de preparación de la versión Septiembre de 2013.

? Aprobación de inserto fuente CV.000-804-209.2.0, fecha de revisión del texto 10 de Junio de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

Composición:

? Cada comprimido de 5 mg contiene: 6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

? Cada comprimido de 10 mg contiene: 12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicación:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina,

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: Forxiga® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La Sala considera que el interesado debe incluir en las contraindicaciones: Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones y advertencias: Forxiga® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ o una DEPCr continuamente $< 60 \text{ mL/min}$) o nefropatía terminal (NPT).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina Forxiga® no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

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

La Sala considera que se debe incluir en el ítem de Advertencias:

- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos.

La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina).

Tratamiento combinado inicial.

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de Forxiga® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de

glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3.51 Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos Adversos: Experiencia adquirida durante los estudios clínicos.

Se utilizaron dos grupos importantes de pacientes para evaluar las reacciones con Forxiga® 10 mg versus control, un grupo de estudios placebo-controlados y un grupo más grande de estudios activo y placebocontrolados.

Estudios placebo-controlados.

El primero es un grupo pre-especificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, usados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a enfermedades malignas, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluadas por estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios adicionales (metformina, sulfonilurea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias adicionales), y una combinación inicial con el estudio de metformina. A través de estos 13 estudios, 2360 pacientes recibieron tratamiento una vez al día con Forxiga® 10 mg y 2295 fueron tratados con placebo (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos). Estos 13 estudios proveen una duración media de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población era de 59 años y 4% era mayor de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población era de sexo masculino; 84% era de raza blanca, 9% asiática y 3% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes por 9 años, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal era normal o estaba ligeramente alterada en 88% de los pacientes, y moderadamente alterada en el 11%.

Estudios activo y placebo-controlados.

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activo y placebocontrolados, usados para evaluar y presentar datos de enfermedades malignas y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con Forxiga® y 3403 recibieron control (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 21 estudios proveen una duración media de exposición a Forxiga® 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-años). A través

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

de ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población era de 58 años y 3.5% era mayor de 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era de raza blanca, 16% asiática, y 4% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía historia de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal basal era normal o ligeramente alterada en 89% de los pacientes, y moderadamente alterada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, Forxiga® 5 mg fue evaluado en un grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados, que incluyeron 1145 pacientes tratados con Forxiga® 5 mg como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados para Forxiga® 5 mg provienen de este grupo.

La incidencia global de eventos adversos para el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fue de 60.0% comparada con 55.7% para el grupo placebo. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg fue de 4.3% comparada con 3.6% para el grupo placebo. Los eventos más comúnmente reportados que condujeron a discontinuación y que fueron reportados por lo menos en 3 pacientes tratados con Forxiga®

10 mg fueron daño renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento en la creatinina sérica (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%), e infección micótica vulvovaginal (0.1%).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas en este análisis agrupado de 13 estudios placebo-controlados (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) reportadas en =2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia =1% que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) en estudios placebo-Controlados, reportadas en =2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia =1% que en los pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia)*,†

Clase de sistema orgánico	Término preferido	FORXIGA® 10 mg N=2360
Infecciones e infestaciones	Infección genital‡	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario§	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poliuria¶	Frecuente

*Los 13 estudios placebo-controlados incluyeron 3 sobre la monoterapia, 1 sobre el tratamiento combinado inicial con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con insulina, 1 sobre la adición al tratamiento con pioglitazona, 1 sobre la adición al tratamiento con sitagliptina, 1 sobre la adición al tratamiento con glimepirida, y 2 estudios con terapia combinada adicional. La Tabla muestra datos hasta de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

‡ La infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, infección fungosa genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis causada por cándida, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar, y vaginitis bacteriana.

§ La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal, y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

A continuación se describen, por cada régimen terapéutico, las demás reacciones adversas notificadas en = 5% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga®, con una incidencia = 1% mayor que en los pacientes tratados con un placebo o con el fármaco de referencia, y que se observaron en al menos 3 pacientes o más del grupo tratado con 10 mg de Forxiga®, independientemente de la relación causal evaluada por el investigador.

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina: cefalea (Forxiga® 10 mg: 5.3%; placebo: 3.1%).

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una tiazolidinediona: rinofaringitis (Forxiga® 10 mg: 7.9%; placebo: 3.6%), diarrea (Forxiga® 10 mg: 6.4%; placebo: 4.3%).

Hipovolemia

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebocontrolados.

Ocurrieron eventos graves en = 0.2% de los pacientes a través de los 21 estudios activo- y placebo-controlados, y fueron equilibrados entre Forxiga® 10 mg y el comparador. En el análisis de subgrupo de pacientes que estaban tomando diuréticos de asa, o con edad ≥65 años en el grupo de 13 estudios placebo-controlados, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue ligeramente más alta en aquellos tratados con Forxiga® 10 mg que en quienes recibieron placebo (eventos en pacientes que estaban tomando diuréticos de asas: 2.5% vs. 1.5%; eventos en pacientes ≥ 65 años de edad: 1.7% vs. 0.8%, respectivamente).

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen en 0.6% de los pacientes que recibieron Forxiga® 5 mg comparados con 0.4% de quienes recibieron placebo en el grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ningún paciente que estaba tomando diurético de asa y sólo 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.5%) tuvo un evento relacionado con depleción de volumen durante el tratamiento con Forxiga® 5 mg comparado con 1 paciente que estaba recibiendo diurético de asa (1.8%) y 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.4%) tratado con placebo.

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con daño renal moderado, con VFGe =45 a <60 mL/min/1.73m², la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue más alta en pacientes con Forxiga® 10 mg (4.7%) y Forxiga®

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones genitales en el 5.5% y el 0.6% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® y con un placebo, respectivamente. Todas las infecciones genitales notificadas en pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron el retiro del paciente del estudio (Forxiga® 10 mg: 0.2%; placebo: 0%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.4%; placebo: 1.2%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 3.4%; placebo: 0.2%). Las infecciones genitales notificadas con mayor frecuencia consistieron en micosis vulvovaginales en mujeres, y en balanitis en los varones.

En 9 de los 13 estudios del grupo placebo-controlado, con tratamiento a largo plazo se tuvieron datos disponibles. Para este grupo a corto plazo más el grupo a largo plazo placebo-controlado (duración media del tratamiento: 439.5 días con 10 mg de Forxiga® y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes con infecciones genitales fueron del 7.7% (156/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 1.0% (19/1956) con el grupo placebo. De los 156 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que desarrollaron una infección, 106 (67.9%) sólo tuvieron un episodio infeccioso y 17 (10.9%) tres o más. De los 19 pacientes tratados con un placebo que presentaron una infección, 17 (89.5%) tuvieron un solo episodio infeccioso y ninguno tres o más. En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones genitales recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección genital durante el estudio (33.3% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 9.5% con el placebo) que los pacientes que no tenían una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 5.2%; placebo: 0.5%).

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Infecciones urinarias

Se reportaron eventos de infecciones urinarias en 4.7% y 3.5% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. La mayoría de las infecciones urinarias de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y las infecciones urinarias sólo provocaron la retirada del paciente del estudio en raras ocasiones (FORXIGA® 10 mg: 0.2%; placebo: 0.1%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.5%; placebo: 6.7%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 1.8%; placebo: 1.3%).

En 9 de los 13 estudios en el grupo placebo-controlado, estuvieron disponibles datos de tratamiento a largo plazo. Para este análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 439.5 días con Forxiga® 10 mg y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes que contrajeron infecciones urinarias fueron del 8.6% (174/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 6.2% (121/1956) con el grupo placebo. De los 174 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que contrajeron una infección, 135 (77.6%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 11 (6.3%) tuvieron tres o más. De los 121 pacientes tratados con un placebo que contrajeron una infección, 94 (77.7%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 12 (9.9%) tuvieron tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección urinaria durante el estudio (6.0% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 5.9% con el placebo) que los pacientes sin una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 4.4%; placebo: 3.0%).⁹⁷

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de terapia de fondo usada en cada estudio. Los estudios de Forxiga® adicionado a sulfonilúrea o como una adición a insulino terapia tuvo índices de hipoglucemia con el tratamiento con Forxiga® más altos que con el tratamiento con placebo.

En estudios con Forxiga®

usado como monoterapia, adicionado a metformina, adicionado a pioglitazona, y combinación inicial con metformina hasta por 102 semanas, no se produjeron reportes de episodios de hipoglucemia mayor. En un estudio de Forxiga® 10 mg adicionado a sitagliptina (con o sin metformina) hasta por 48 semanas, se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más sitagliptina (sin metformina). En estos estudios, la frecuencia de episodios de hipoglucemia menor fue similar (<5%) a través de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo placebo.

En un estudio con Forxiga® 10 mg adicionado a glimepirida hasta por 48 semanas, que también incluyó otras dosis de Forxiga®, se produjo un episodio de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con dapagliflozina 2.5 mg más glimepirida. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 7.9% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más glimepirida y 2.1% de los pacientes tratados con placebo más glimepirida.

En un estudio de adición a metformina, que comparó Forxiga® con glipizide hasta por 104 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia mayor en pacientes tratados con glipizide más metformina, y ninguno en pacientes tratados con Forxiga® más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 2.5% de los pacientes tratados con Forxiga® más metformina y 42.4% de los pacientes tratados con glipizide más metformina.

En un estudio de adición a insulina (con o sin 2 agentes antidiabéticos orales adicionales, incluyendo metformina) que comparó Forxiga® 10 mg más insulina con placebo más insulina hasta por 24 semanas, se produjo un episodio (0.5%) de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. A la semana 104, se reportaron episodios de hipoglucemia mayor en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina hasta por 24 semanas. A la semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. En dos estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de fondo (sola o con uno o más tratamientos antidiabéticos orales), el índice de episodios

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

menores de hipoglucemia también se incrementó en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg comparados con aquellos tratados con placebo.

Cáncer

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, la proporción global de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con Forxiga® (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señales de carcinogenicidad o mutagenicidad en datos de animales. Al considerar los casos de tumores que ocurren en los diferentes sistemas orgánicos, el riesgo relativo asociado con Forxiga® fue superior a 1 para algunos tumores (por ej., vejiga y seno) e inferior a 1 para otros (por ej., sangre y tejido linfático, ovarios, tracto renal). Ni los incrementos ni las reducciones en el riesgo fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas orgánicos. Teniendo en cuenta la ausencia de hallazgos de tumores en estudios no clínicos, como también la corta latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con ningún tipo de tumor.

Pruebas de la función hepática

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, no hubo desequilibrio a través de los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN en 1.2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) o AST >3 x ULN y bilirrubina >2 x ULN en 7 pacientes (0.1%) que estaban recibiendo cualquiera de las dosis de Forxiga®, 5 pacientes (0.2%) recibiendo Forxiga® 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) tratados con comparador.

Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de las reacciones cardiovasculares notificadas en los 21 estudios activo- y placebo-controlados y confirmadas por un comité de evaluación independiente. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y hospitalización debida a angina inestable.

La incidencia de acontecimientos incluidos en la variable principal fue del 1.46 por 100 pacientes-años en pacientes tratados con Forxiga® y del 2.14 en pacientes tratados con el comparador, por 100 pacientes-años. La razón de riesgos entre Forxiga® y el fármaco de referencia fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.10). El tratamiento con Forxiga® no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo dapagliflozina como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones, contraindicaciones y advertencias recomendadas y reenviarlos para su revisión.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

[https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-](https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2013/Acta%20No%2051%20de%202013%20SEMPB%20final.pdf)

[especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2013/Acta%20No%2051%20de%202013%20SEMPB%20final.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2013/Acta%20No%2051%20de%202013%20SEMPB%20final.pdf)

Listado de Medicamentos Disponibles en Colombia - En Orden Alfabético de Nombre Comercial

Nombre del Producto Forma Concentración Presentación Laboratorio	TtVun TPlyTPC	TtVvr TPlyTPC	PPPS TPlyTPC	TtVunTFI	TtVvrTFI	PPPS TFI	PPSTFI	PPEF	CM
FORXIGA 10 mg Tab.recub. 10 mg Cja.x 28 Tabs ASTRAZENECA	661.942	81.739.880.292	123.485	5.936.646	30.723.340.444	5.175	144.906	145.858	MP
FORXIGA 10 mg Tab.recub. 10 mg Cja.x 28 Tabs ASTRAZENECA				74.862	337.016.235	4.502	126.051	144.590	MP
FORXIGA 10 mg Tab.recub. 10 mg Cja.x 56 Tabs ASTRAZENECA				281	203.869.600	725.515	40.628.817		MP
FORXIGA 10 mg Tab.recub. 10 mg Cja.x 14 Tabs ASTRAZENECA				36.285	217.679.191	5.999	83.988		MP
FORXIGA 10 mg Tab.recub. 10 mg Cja.x 56 Tabs ASTRAZENECA									MP
FORXIGA 10 mg Tab.recub. 10 mg Cja.x 56 Tabs ASTRAZENECA				6	30.246	5.041	282.296		MP

Total Presentaciones: 6

Total ventas en el último trimestre reportado a SISMED: 661.942 81.739.880.292 123.485 6.048.080 31.481.935.716 5.205 41.266.058 290.448

Observaciones:

TtVunTPlyTPC = Total ventas en Unidades Transacción Primaria Institucional y Comercial				TtVvrTPlyTPC = Total ventas en Valores Transacción Primaria Institucional y Comercial			
PPPS-TPlYc = Precio Promedio de la Presentación en SISMED de Transacción Primaria Institucional y Comercial							
TtVunTFI = Total ventas en Unidades Transacción Final				TtVvrTFI = Total ventas en Valores Transacción Final			
PPPS TFI = Precio Promedio de la Presentación en SISMED de Transacción Final							
PPSTFI = Precio de la Presentación en SISMED de Transacción Final				PPEF = Precio Público Encuestado en Farmacias			
CM = Clasificación Mercadotécnica : MP = Marca Pionera MC = Marca Competidora GG = Genérico Genuino							