

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película. Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 60 mg o 90 mg de ticagrelor. Brilique contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente 'exento de sodio'. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA.** Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos redondos, biconvexos, de color rosa, marcados con '60' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables redondos, planos, con bordes biselados, de color blanco a rosa pálido, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra.

**4. DATOS CLÍNICOS.**

**4.1 Indicaciones terapéuticas.** Brilique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con - síndromes coronarios agudos (SCA) o antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico (ver las secciones 4.2 y 5.1).

**4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** Los pacientes tratados con Brilique deben tomar también una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75 150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. **Síndromes coronarios agudos.** El tratamiento con Brilique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Se recomienda continuar el tratamiento con Brilique 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA a menos que la interrupción esté clínicamente indicada (ver sección 5.1). **Antecedentes de infarto de miocardio.** Brilique 60 mg dos veces al día es la dosis recomendada cuando se requiere tratamiento ampliado para pacientes con antecedentes de IM de hace al menos un año y alto riesgo de un acontecimiento aterotrombótico (ver sección 5.1). El tratamiento se puede iniciar sin interrupción como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con Brilique 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosín difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto de sufrir un acontecimiento aterotrombótico. El tratamiento se puede iniciar también hasta 2 años desde el IM, o en el plazo de un año después de suspender el tratamiento previo con un inhibidor del receptor de ADP. Hay escasos datos de eficacia y seguridad de ticagrelor más allá de 3 años de tratamiento ampliado. Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de Brilique se debe administrar 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario. **Dosis olvidada.** Deben evitarse también faltas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de Brilique, debe tomar sólo un comprimido (su siguiente dosis) a su hora habitual. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** Ticagrelor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y su uso en estos pacientes está por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3). Hay solo datos escasos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el ajuste de la dosis, pero ticagrelor se debe tomar con precaución (ver las secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Via oral. Brilique puede administrarse con o sin alimentos. Para los pacientes que no pueden tragar el(los) comprimido(s) entero(s), los comprimidos se pueden triturar en un polvo fino, mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua adicional y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante lavar el interior de la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8). • Hemorragia patológica activa. • Antecedentes de hemorragia intracranial (ver sección 4.8). • Insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). • La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir), debido a que la co administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Riesgo de hemorragia.** El uso de ticagrelor en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en términos de prevención de acontecimientos aterotrombóticos (ver las secciones 4.8 y 5.1). Si está clínicamente indicado, ticagrelor debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: • Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracranial y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). • Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en el plazo de 24 horas para la administración de ticagrelor. La transfusión de plaquetas no revierte el efecto antiplaquetario de ticagrelor en voluntarios sanos y es poco probable que sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia. Dado que la administración concomitante de ticagrelor con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (ver sección 4.5). El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con ticagrelor puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia. **Cirugía.** Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando ticagrelor antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), ticagrelor presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 o más días antes de la cirugía (ver sección 4.8). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 5 días antes de la intervención (ver sección 5.1). **Pacientes con ictus isquémico previo.** Se puede tratar a los pacientes con SCA con ictus isquémico previo con ticagrelor hasta 12 meses (estudio PLATO). En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con antecedentes de IM con ictus isquémico previo. Por tanto, a falta de datos, no se recomienda el tratamiento más allá de un año en estos pacientes. **Insuficiencia hepática.** El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 4.3). Hay experiencia limitada con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2). **Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia.** La monitorización electrocardiográfica con Holter ha mostrado un aumento en la frecuencia de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, durante el tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel. Los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) han sido excluidos de los estudios principales en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de ticagrelor. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar ticagrelor con precaución en esos pacientes (ver sección 5.1). Además, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección 4.5). Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares  $\geq 3$  segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección 5.1). **Disnea.** La disnea se notificó en pacientes tratados con ticagrelor. La disnea normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con ticagrelor. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerado, debe interrumpirse el tratamiento con ticagrelor. Para consultar más detalles, ver sección 4.8. **Aumentos de creatinina.** Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con ticagrelor. No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal de acuerdo con la práctica médica habitual. En pacientes con SCA, se recomienda que también se controle la función renal un mes después de comenzar el tratamiento con ticagrelor, prestando especial atención a los pacientes  $\geq 75$  años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA). **Aumento del ácido úrico.** Puede darse hiperuricemia

durante el tratamiento con ticagrelor (ver sección 4.8). Se aconseja tener precaución en pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. **Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT).** Se ha notificado Púrpura Trombocitopénica Trombótica con el uso de ticagrelor muy raramente. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal e fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato que incluya plasmaféresis. **Interferencia con el test de función plaquetaria para diagnosticar trombocitopenia inducida por heparina (TIH).** En el test de activación plaquetaria inducida por heparina (APH) para diagnosticar TIH, los anticuerpos anti-factor plaquetario 4/heparina en el suero del paciente activan las plaquetas de donantes sanos en presencia de heparina. Se han notificado resultados falsos negativos en el test de la función plaquetaria (para incluir, pero puede no limitarse al test de APH) para TIH en pacientes a los que se les ha administrado ticagrelor. Esto está relacionado con la inhibición del receptor-P2Y<sub>12</sub> en las plaquetas del donante sano en el test por ticagrelor en el suero/plasma del paciente. Se requiere información del tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de los tests de la función plaquetaria para TIH. En pacientes que han desarrollado TIH, se debe evaluar el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con ticagrelor, teniendo en consideración el estado protrombótico de TIH y el aumento del riesgo de sangrado con el tratamiento concomitante de anticoagulante y ticagrelor. **Otros.** En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg) (ver sección 5.1). **Interrupción prematura.** La interrupción prematura de cualquier tratamiento antiagregante plaquetario, incluyendo Brilique, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV), IM o ictus debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, se debe evitar la interrupción prematura del tratamiento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp. **Efectos de medicamentos y otros productos sobre ticagrelor. Inhibidores del CYP3A4.** • Inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La C<sub>max</sub> y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y por tanto la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3). • Inhibidores moderados del CYP3A4 - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la C<sub>max</sub> en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la C<sub>max</sub> del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con ticagrelor. • Se ha observado un incremento de 2 veces en la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x200 ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes. **Inductores del CYP3A4.** La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la C<sub>max</sub> y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La C<sub>max</sub> del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a ticagrelor. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A4 puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor, por tanto no se recomienda su uso concomitante con ticagrelor. **Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A4).** La administración concomitante de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la C<sub>max</sub> disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de ticagrelor con otros principios activos que también son inhibidores potentes de la P-gp e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso concomitante debe realizarse con precaución. **Otros.** Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con ticagrelor. En pacientes con SCA tratados con morfina, se ha observado una exposición retrasada y disminuida a inhibidores orales del P2Y<sub>12</sub>, incluyendo ticagrelor y su metabolito activo (35% de reducción en la exposición a ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la reducción de la motilidad gastrointestinal y aplica a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican una potencial reducción de la eficacia de ticagrelor en pacientes a los que se les administra ticagrelor y morfina de manera concomitante. En pacientes con SCA, en los que no se puede suprimir la morfina y la inhibición rápida del P2Y<sub>12</sub> se considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> parenteral. **Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos. Medicamentos metabolizados por CYP3A4.** • **Simvastatina.** - La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la C<sub>max</sub> de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la C<sub>max</sub> del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar reacciones adversas de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg. • **Atorvastatina.** - La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la C<sub>max</sub> del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la C<sub>max</sub> de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos. • No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos. Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos. **Sustratos de la P-gp (incluyendo la digoxina y ciclosporina).** La administración concomitante de ticagrelor aumentó la C<sub>max</sub> de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la C<sub>max</sub> y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con ticagrelor. No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp. **Medicamentos metabolizados por CYP2C9.** La administración concomitante de ticagrelor y tobutamida no alteró las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y la tobutamida. **Anticonceptivos orales.** La administración concomitante de ticagrelor y levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevé que la administración concomitante de ticagrelor con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales. **Medicamentos conocidos por inducir bradicardia.** Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección 4.4). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina). **Otros tratamientos concomitantes.** En estudios clínicos, ticagrelor se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver sección 5.1). No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos. La administración concomitante de ticagrelor con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de trombolisis parcial activado (TPA) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de ticagrelor con medicamentos conocidos por alterar la hemostasis. Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalo-

pram) se recomienda precaución al administrar ISRS con ticagrelor, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con ticagrelor. **Embarazo.** No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Ticagrelor no está recomendado durante el embarazo. **Lactancia.** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ticagrelor, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de ticagrelor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Durante el tratamiento con ticagrelor se han notificado mareos y confusión. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Se ha evaluado el perfil de seguridad de ticagrelor en dos grandes ensayos de resultados de fase 3 (PLATO y PEGASUS) incluyendo a más de 39.000 pacientes (ver sección 5.1). En PLATO, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos que aquellos que recibieron clopidogrel (7,4% frente a 5,4%). En PEGASUS, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con AAS solo (16,1% para ticagrelor 60 mg con AAS frente a 8,5% para el tratamiento con AAS solo). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron hemorragia y disnea (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con ticagrelor (Tabla 1). Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocidos
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)			Hemorragias tumorales <sup>a</sup>	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hemorragias por trastornos sanguíneos <sup>b</sup>			Púrpura Trombocitopénica trombótica <sup>c</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad incluyendo angioedema <sup>d</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia <sup>d</sup>	Gota/Artritis gotosa		
Trastornos psiquiátricos			Confusión	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, Síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal	
Trastornos oculares			Hemorragia ocular <sup>e</sup>	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hemorragia en el oído	
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio <sup>f</sup>		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal <sup>g</sup> , Diarrea, Náuseas, Dispepsia, Estreñimiento	Hemorragia retroperitoneal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragias subcutáneas o dérmicas <sup>h</sup> , Exantema, Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y del hueso			Hemorragias musculares <sup>i</sup>	
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario <sup>j</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragias del aparato reproductor <sup>k</sup>	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina sérica <sup>l</sup>		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia después del procedimiento, Hemorragias traumáticas <sup>m</sup>		

<sup>a</sup>por ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon. <sup>b</sup>por ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica. <sup>c</sup>Identificado durante la poscomercialización. <sup>d</sup>Frecuencias derivadas de observaciones en analíticas (aumento del ácido úrico > límite superior de normalidad desde el valor basal por debajo o dentro del rango de referencia. Aumento de la creatinina >50% desde valor basal.) y no de la mera frecuencia de notificación de acontecimientos adversos. <sup>e</sup>por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular. <sup>f</sup>por ejemplo, epistaxis, hemoptisis. <sup>g</sup>por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera gástrica. <sup>h</sup>por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias. <sup>i</sup>por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular. <sup>j</sup>por ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica. <sup>k</sup>por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica. <sup>l</sup>por ejemplo, contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

Descripción de algunas reacciones adversas. **Hemorragias. Resultados de hemorragias en el estudio PLATO.** En la tabla 2 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día. N=9.235	Clopidogrel. N=9.186	valor p*
PLATO Mayor Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal	5,8	5,8	0,6988
PLATO Mayor no relacionada con un IDAC	4,5	3,8	0,0264
PLATO Mayor no relacionadas con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058
PLATO Mayor Total + Menor	16,1	14,6	0,0084
PLATO Mayor + Menor no relacionadas con un procedimiento	5,9	4,3	<0,0001
Mayor según la escala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor según la escala TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Definiciones de las categorías de hemorragias: Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal:** Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/l de hemoglobina o transfusión de  $\geq 4$  unidades de hemáties; o mortal; o intracraneal; o intrapericardial con taponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía. **Otros Mayores:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/l de hemoglobina o transfusión de 2-3 unidades de hemáties; o significativamente discapacitante. **Hemorragia Menor:** Requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia. **Mayor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/l en la hemoglobina o hemorragia intracraneal. **Menor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/l de hemoglobina. \*valor p calculado desde el modelo de riesgos proporcionales Cox con el grupo de tratamiento como la única variable explicativa.

Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 2). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección 4.4). Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes, tratamientos concomitantes y antecedentes clínicos, incluyendo ictus previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron ni la hemorragia total ni la PLATO Mayor no relacionada con un procedimiento. Por lo tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia. Hemorragia relacionada con un IDAC: En PLATO, 42% de 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) presentaron una hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La Hemorragia Mortal relacionada con un IDAC ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento (ver sección 4.4). Hemorragias no relacionadas con un IDAC y hemorragias no relacionadas con un procedimiento: Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las hemorragias Mayor Mortal/Potencialmente Mortal no relacionadas con un IDAC según definición de PLATO, pero las hemorragias Mayor Total, Mayor según la escala TIMI y Mayor + Menor según la escala TIMI, según definición de PLATO, fueron más comunes con ticagrelor. De forma similar, al eliminar todas las hemorragias relacionadas con procedimientos, hubo más hemorragias con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La interrupción del tratamiento debido a hemorragia no relacionada con un procedimiento fue más habitual con ticagrelor (2,9%) que con clopidogrel (1,2%; p<0,001). Hemorragias intracraneales: Se produjeron más hemorragias intracraneales no relacionadas con un procedimiento con ticagrelor (n=27 hemorragias en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), de las cuales, 11 de las hemorragias con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencia en las hemorragias mortales totales. **Resultados de hemorragias en PEGASUS.** En la Tabla 3 se muestran los resultados generales de acontecimientos de hemorragias en el estudio PEGASUS.

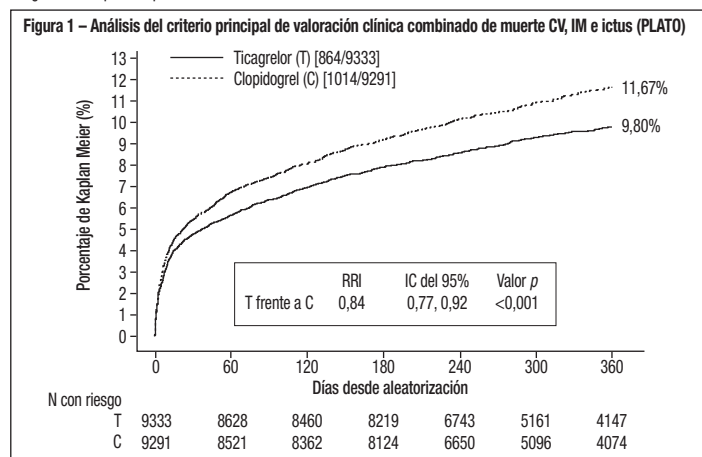
Criterios de valoración de la seguridad	Ticagrelor 60 mg dos veces al día + AAS. N=6958		AAS solo. N=6996	
	%KM	Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%)	%KM	valor p
<b>Categorías de hemorragias definidas por TIMI</b>				
Mayor según la escala TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Mortal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Otra Mayor según la escala TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI o que precisa atención médica	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
<b>Categorías de hemorragias definidas por PLATO</b>				
PLATO Mayor	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Mortal/Potencialmente mortal	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Otra PLATO Mayor	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Mayor o Menor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

**Definición de las categorías de hemorragias: Mayor según la escala TIMI:** Hemorragia mortal, O cualquier hemorragia intracraneal, O signos clínicamente manifiestos de hemorragia asociada a caída en la hemoglobina (Hgb) >50 g/l, o cuando la Hgb no esté disponible, una caída en el hematocrito (Hct) del 15%. **Mortal:** Acontecimiento hemorrágico que conduce directamente a la muerte en el plazo de 7 días. **HIC:** Hemorragia intracraneal. **Otra mayor según la escala TIMI:** Hemorragia Mayor según la escala TIMI no mortal y no HIC. **Menor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con un descenso de 30-50 g/l en la hemoglobina. **Hemorragia que precisa atención médica según la escala TIMI:** Hemorragia que precisa intervención, O que conduce a hospitalización, O que da lugar a evaluación. **Hemorragia PLATO mayor mortal/potencialmente mortal:** Hemorragia mortal, O cualquier hemorragia intracraneal, O hemorragia intrapericardial con taponamiento cardíaco, O con choque hipovolémico o hipotensión grave que precisa presores/inótrópos o cirugía O clínicamente aparente con disminución >50 g/l en la hemoglobina, o transfusión de  $\geq 4$  unidades de hemáties. **Otra PLATO mayor:** Hemorragia discapacitante significativamente, O clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/l en la hemoglobina, O 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidos. **PLATO menor:** Precisa intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

En PEGASUS, la hemorragia mayor según la escala TIMI para ticagrelor 60 mg dos veces al día fue mayor que para AAS solo. No se observó aumento en el riesgo de hemorragia para hemorragia mortal y se observó solo un aumento menor en las hemorragias intracraneales, comparado con el tratamiento con AAS solo. Se dieron pocos acontecimientos de hemorragias mortales en el estudio, 11 (0,3%) con ticagrelor 60 mg y 12 (0,3%) con el tratamiento con AAS solo. El aumento en el riesgo observado de hemorragia mayor según la escala TIMI con ticagrelor 60 mg se debió principalmente a una

mayor frecuencia de otras hemorragias mayores según la escala TIMI motivadas por acontecimientos en la SOC gastrointestinal. Se observaron patrones hemorrágicos aumentados similares al tipo mayor según la escala TIMI para las categorías de hemorragias mayor o menor según la escala TIMI y PLATO mayor y PLATO mayor o menor (ver Tabla 3). La suspensión del tratamiento debida a hemorragia fue más frecuente con ticagrelor 60 mg comparado con tratamiento con AAS solo (6,2% y 1,5%, respectivamente). La mayoría de estas hemorragias fueron de menor gravedad (clasificadas como hemorragias que precisan atención médica según la escala TIMI), por ejemplo, epistaxis, contusiones y hematomas. El perfil de hemorragias de ticagrelor 60 mg fue constante entre múltiples subgrupos predefinidos (por ejemplo, por edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante y antecedentes médicos) para los acontecimientos de hemorragias del tipo mayor según la escala TIMI, mayor o menor según la escala TIMI o PLATO mayor. Hemorragia intracranial: Se notificaron HIC espontáneas en tasas similares para ticagrelor 60 mg y tratamiento con AAS solo (n=13, 0,2% en ambos grupos de tratamiento). Las HIC traumáticas y procedimentales mostraron un menor aumento con el tratamiento con ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparado con tratamiento con AAS solo (n=10, 0,1%). Hubo 6 HIC mortales con ticagrelor 60 mg y 5 HIC mortales con tratamiento con AAS solo. La incidencia de hemorragia intracranial fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la comorbilidad significativa y los factores de riesgo CV de la población en estudio. **Disnea.** Disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con ticagrelor. En el estudio PLATO, los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos de disnea fueron de intensidad leve a moderada y frecuentemente se resolvieron sin necesidad de suspender el tratamiento. En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden presentar un aumento del riesgo de experimentar disnea no grave (3,29% con ticagrelor frente a 0,53% con clopidogrel) y disnea grave (0,38% con ticagrelor frente a 0,00% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver sección 4.4). Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, EPOC o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para ticagrelor, 0,9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaban clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con ticagrelor no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver sección 4.4). Ticagrelor no afecta las pruebas de la función respiratoria. En el estudio PEGASUS se notificó disnea en el 14,2% de los pacientes que recibieron ticagrelor 60 mg dos veces al día y en el 5,5% de los pacientes que recibieron AAS solo. Como en el estudio PLATO, la disnea notificada con mayor frecuencia fue leve o moderada en intensidad (ver sección 4.4). Los pacientes que notificaron disnea tendían a ser personas más mayores y padecían disnea, EPOC o asma más frecuentemente en los valores iniciales. **Exploraciones complementarias.** Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, el ácido úrico sérico aumentó hasta por encima del límite superior de normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes tratados con clopidogrel. Las cifras correspondientes en el estudio PEGASUS fueron 9,1%, 8,8% y 5,5% con ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. La media de ácido úrico sérico aumentó en aproximadamente un 15% con ticagrelor en comparación con casi un 7,5% con clopidogrel y una vez interrumpido el tratamiento, disminuyó a aproximadamente un 7% con ticagrelor pero no se observaron disminuciones con clopidogrel. En el estudio PEGASUS, se observó un aumento reversible en los niveles medios de ácido úrico del 6,3% y 5,6% para ticagrelor 90 mg y 60 mg, respectivamente, frente a una disminución del 1,5% en el grupo de placebo. En el estudio PLATO, la frecuencia de artritis gotosa fue de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel. Las cifras correspondientes de gota/artritis gotosa en el estudio PEGASUS fueron 1,6%, 1,5% y 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobre dosis.** Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en el único estudio de aumentos de dosis. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la sobre dosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver sección 4.8). En caso de una sobre dosis, pueden ocurrir las posibles reacciones adversas descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG. No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor, y ticagrelor no es dializable (ver sección 5.2). El tratamiento de la sobre dosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobre dosis de ticagrelor es la duración prolongada del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Es poco probable que una transfusión de plaquetas sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia (ver sección 4.4). Si apareciera hemorragia, deben tomarse otras medidas de apoyo oportunas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina, código ATC: B01AC24. **Mecanismo de acción.** Brilique contiene ticagrelor, un medicamento que pertenece a la clase química de las ciclopenitriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y<sub>12</sub>, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y<sub>12</sub> mediada por el ADP. Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y<sub>12</sub> previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de eventos CV tales como muerte, IM o ictus. Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1). Se ha documentado que ticagrelor aumenta los siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en voluntarios sanos y en pacientes con SCA; cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana *in vitro*) y disnea. Sin embargo, no está claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad). **Efectos farmacodinámicos. Inicio de la acción.** En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable que toman AAS, ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) media para ticagrelor a 0,5 horas tras una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de IAP del 89% 2,4 horas después de la administración, manteniéndose entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis. **Fin de la acción.** Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor está aumentado en comparación con clopidogrel cuando se interrumpe menos de 96 horas antes del procedimiento. **Datos sobre el cambio de tratamiento.** El cambio de clopidogrel 75 mg a ticagrelor 90 mg dos veces al día produce un aumento absoluto de la IAP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel produce una disminución absoluta de la IAP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (ver sección 4.2). **Eficacia clínica y seguridad.** La evidencia clínica de la eficacia y seguridad de ticagrelor se deriva de dos ensayos de fase 3: a) El estudio PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes], que compara ticagrelor con clopidogrel, ambos administrados en combinación con AAS y con otro tratamiento de referencia. • El estudio PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High Risk Acute Coronary Syndrome Patients], que compara ticagrelor combinado con AAS con el tratamiento con AAS solo. **Estudio PLATO (síndromes coronarios agudos).** El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que presentaban síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en las 24 horas después del inicio y, en un principio, se controlaron médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP), o con IDAC. **Eficacia clínica.** Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad a clopidogrel 75 mg al día en la prevención de los criterios de valoración de la eficacia combinados de muerte CV, IM o ictus, con una diferencia debida a la mortalidad CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg posible en presencia de ICP) o de 180 mg de ticagrelor. El resultado apareció pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,6% y reducción del riesgo relativo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, consiguiendo una RAR del 1,9% por año con un RRR del 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor 90 mg dos veces al día durante 12 meses (ver sección 4.2). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitará 1 acontecimiento aterotrombótico; el tratamiento de 91 evitará 1 muerte CV (ver Figura 1 y la Tabla 4). El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, antecedentes

clínicos de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio o ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo heparinas, inhibidores Glib/IIa e inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5), diagnóstico final del episodio (IMCEST, IMSEST o AI) y el protocolo de tratamiento propuesto en la aleatorización (invasiva o médica). Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa en relación con la región, según la cual el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para el criterio de valoración principal favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor *p* de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, tal que se observó una eficacia reducida de ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a ticagrelor deben ser de 75-150 mg (ver las secciones 4.2 y 4.4). En la Figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta un primer episodio del criterio de valoración combinado de la eficacia.



Ticagrelor redujo la incidencia del criterio principal de valoración combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 4). Por consiguiente, Brilique 90 mg dos veces al día junto con una dosis baja de AAS se puede utilizar en pacientes con SCA (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]); incluyendo los pacientes manejados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (ICP) o injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

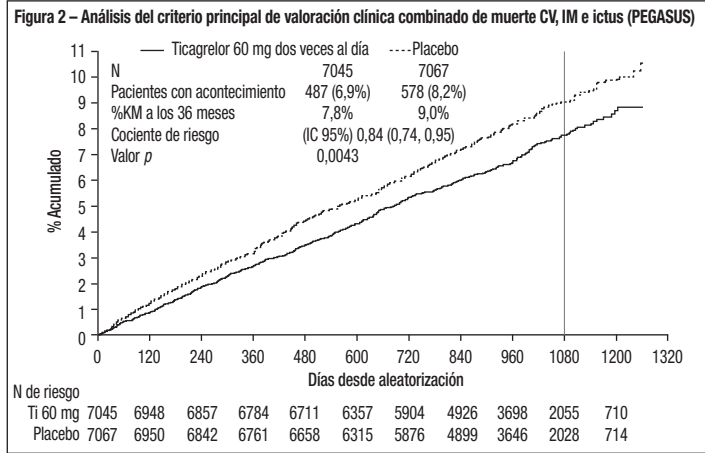
**Tabla 4 – Análisis de criterios de valoración principal y secundaria (PLATO)**

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día (% de pacientes con acontecimientos) N=9.333	Clopidogrel 75 mg una vez al día (% de pacientes con acontecimientos) N=9.291	RAR <sup>a</sup> (%/año)	RRR <sup>b</sup> (%) (IC del 95%)	valor <i>p</i>
Muerte CV, IM (excl. IM silente) o ictus	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Intención invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Intención médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,044 <sup>d</sup>
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por cualquier causa, IM (excl. IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV, IM total, ictus, IGR, IR, AIT, u otros AAT <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5,19)	0,0006
Mortalidad por cualquier causa	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Trombosis confirmada del stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>RAR = reducción absoluta del riesgo; RRR= reducción del riesgo relativo = (1- cociente de riesgo (Hazard Ratio)) x 100%. Los valores con una RRR negativa indican un aumento del riesgo relativo. <sup>b</sup>Excluyendo el IM silente. <sup>c</sup>IGR = isquemia grave recurrente; IR = isquemia recurrente; AIT = accidente isquémico transitorio; AAT = acontecimiento arterio trombotico. IM total incluye el IM silente con fecha de inicio del acontecimiento fijada en la fecha de diagnóstico. <sup>d</sup>Valor nominal de significación; todos los demás son formalmente de significación estadística según un análisis jerárquico predefinido.

**Subestudio genético de PLATO.** La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los acontecimientos CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global de PLATO, la hemorragia PLATO 'Mayor Total' no se diferencia entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia PLATO 'Mayor' no relacionada con un IDAC aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con uno o más alelos con pérdida de función del CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelos con pérdida de función. **Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad.** El criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus o hemorragia 'Mayor Total' según la definición del estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de ticagrelor en comparación con el clopidogrel no finaliza por los acontecimientos hemorrágicos graves (RAR 1,4%, RRR 8%, RRI 0,92; *p* = 0,0257) en los 12 meses siguientes al SCA. **Seguridad clínica.** Subestudio Holter: Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥3 segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver sección 4.4). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con antecedentes de ICC (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes con clopidogrel, 4,0% en los que sí tenían frente a 3,6% en los que no tenían ICC previa). Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes: 2,0% frente a 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin antecedentes de ICC, respectivamente; y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio como la implantación de un marcapasos en esta población de pacientes. **Estudio PEGASUS (antecedentes de infarto de miocardio).** El estudio PEGASUS TIMI-54 fue un estudio multicéntrico internacional de 21.162 pacientes, dirigido por acontecimientos, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos con

ticagrelor administrado a 2 dosis (bien 90 mg dos veces al día o bien 60 mg dos veces al día) combinado con una dosis baja de AAS (75-150 mg), comparado con tratamiento con AAS solo en pacientes con antecedentes de IM y factores de riesgo adicionales para aterotrombosis. Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían 50 o más años de edad, con antecedentes de IM (de 1 a 3 años antes de la aleatorización), y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo de aterotrombosis: edad  $\geq 65$  años, diabetes mellitus que precisa medicación, un segundo IM anterior, evidencia de ECA en múltiples vasos o disfunción renal crónica en fase no terminal. Los pacientes no fueron considerados elegibles si tenían planeado utilizar un antagonista del receptor de P2Y<sub>12</sub>, dipyridamol, cilostazol o tratamiento anticoagulante durante el período del estudio; si tenían un trastorno hemorrágico o antecedentes de un ictus isquémico o hemorragia intracranial, un tumor en el sistema nervioso central, o una anomalía vascular intracranial; si habían sufrido hemorragia gastrointestinal en los 6 meses anteriores o una cirugía mayor en los 30 días previos. **Eficacia clínica.**



**Tabla 5 – Análisis de los criterios de valoración de la eficacia principal y secundario (PEGASUS)**

Característica	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			AAS solo N = 7.067		valor p
	Pacientes con acontecimientos	% KM	CR (IC 95%)	Pacientes con acontecimientos	% KM	
Criterio de valoración principal						
Combinación de muerte CV/IM/ictus	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Ictus	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criterio de valoración secundario						
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidad por todas las causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

El cociente de riesgo (Hazard Ratio) y los valores p se han calculado separadamente para ticagrelor frente a tratamiento con AAS solo a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como única variable explicativa. Porcentaje de KM calculado a 36 meses. Nota: el número de primeros acontecimientos para los componentes de muerte CV, IM e ictus son el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suman al número de acontecimientos en el criterio de valoración combinado (s) indica significancia estadística. IC = Intervalo de confianza; CV = Cardiovascular; CR = Cociente de riesgo (Hazard Ratio); KM = Kaplan-Meier; IM = Infarto de miocardio; N = Número de pacientes.

Ambos regímenes de 60 mg dos veces al día y 90 mg dos veces al día de ticagrelor en combinación con AAS fueron superiores a AAS solo en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos (criterio de valoración combinado: muerte CV, IM e ictus), con un efecto del tratamiento consistente a lo largo de todo el período del estudio, consiguiendo una RRR del 16% y una RAR del 1,27% para ticagrelor 60 mg y una RRR del 15% y una RAR del 1,19% para ticagrelor 90 mg. Aunque los perfiles de eficacia de 90 mg y de 60 mg fueron similares, hay evidencia de que la dosis menor tiene un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad en relación con el riesgo de hemorragia y disnea. Por tanto, sólo se recomienda Brilique 60 mg dos veces al día administrado concomitantemente con AAS para la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos (muerte CV, IM e ictus) en pacientes con antecedentes de IM y un alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico. En relación con AAS solo, ticagrelor 60 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración principal combinado desde el día 1 al día 360 (RRR del 17%) y desde el día 361 en adelante (RRR del 16%) fue similar. Los datos de eficacia y seguridad de ticagrelor a partir de 3 años de tratamiento ampliado son limitados. No hubo evidencia de beneficio (no hubo reducción en el criterio de valoración principal de muerte CV, IM e ictus, pero sí hubo un aumento de sangrados «mayores») cuando ticagrelor 60 mg dos veces al día se introdujo en pacientes clínicamente estables > 2 años desde el IM, o más de un año después de dejar el tratamiento previo con el inhibidor del receptor de ADP (ver sección 4.2). **Seguridad clínica.** La tasa de suspensión del tratamiento con ticagrelor 60 mg debido al sangrado y disnea fue superior en pacientes > 75 años (42%) que en pacientes más jóvenes (rango: 23-31%), con una diferencia frente a placebo superior al 10% (42% frente al 29%) en pacientes > 75 años. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Brilique en todos los grupos de la población pediátrica establecida en síndromes coronarios agudos (SCA) y antecedentes de infarto de miocardio (IM) (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso pediátrico). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** El ticagrelor presenta una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y al metabolito activo (AR-C124910XX) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1.260 mg. **Absorción.** El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del  $t_{max}$  de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del  $t_{max}$  de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la  $C_{max}$  es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng\*<sup>h</sup>/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la  $C_{max}$  y 0,42 para el AUC. La farmacocinética de ticagrelor y AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IM fue en general similar a la de la población con SCA. Basado en un análisis farmacocinético poblacional del estudio PEGASUS la mediana de la  $C_{max}$  para ticagrelor fue de 391 ng/ml y el AUC fue de 3.801 ng\*<sup>h</sup>/ml en el estado estacionario para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg la  $C_{max}$

fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng\*<sup>h</sup>/ml en el estado estacionario. La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la  $C_{max}$  del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la  $C_{max}$  del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp. Ticagrelor en forma de comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o administrados a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, tiene una biodisponibilidad comparable a los comprimidos enteros con respecto al AUC y la  $C_{max}$  de ticagrelor y el metabolito activo. La exposición inicial (0,5 y 1 hora después de la dosis) de los comprimidos triturados de ticagrelor mezclados con agua fue mayor en comparación con la de los comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas). **Distribución.** El volumen de distribución en estado de equilibrio del ticagrelor es de 87,5 l. El ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%). **Biotransformación.** CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo del ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición. El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y<sub>12</sub> de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor. **Eliminación.** La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La media de la  $t_{1/2}$  fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada.** Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para la  $C_{max}$  como para el AUC) y al metabolito activo en pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años) con SCA que en pacientes jóvenes según el análisis farmacocinético de la población. Esas diferencias no se consideran clínicamente significativas (ver sección 4.2). **Población pediátrica.** El ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica (ver las secciones 4.2 y 5.1). **Sexo.** Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo en las mujeres que en los hombres. Las diferencias no se consideran clínicamente significativas. **Insuficiencia renal.** La exposición a ticagrelor fue casi un 20% menor y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 17% mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal. En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC y la  $C_{max}$  de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% más altos comparados con sujetos con una función renal normal. Se observó un aumento similar en la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente antes de la diálisis (49% y 61%, respectivamente) mostrando que ticagrelor no es dializable. La exposición al metabolito activo aumentó en menor medida (AUC 13 14% y  $C_{max}$  17 36%). El efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de ticagrelor fue independiente de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal y similar a los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** La  $C_{max}$  y el AUC del ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente, sin embargo, el efecto IAP de ticagrelor fue similar entre los dos grupos. No se necesita ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática grave y no hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes que tenían elevación moderada o grave de una o más pruebas de función hepática en el momento basal, las concentraciones plasmáticas de ticagrelor fueron en promedio similares o ligeramente más altas en comparación con aquellos sin elevaciones basales. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Origen étnico.** Los pacientes de ascendencia asiática tienen una biodisponibilidad media que es un 39% mayor que la observada en pacientes de raza blanca. Los pacientes que se consideran de raza negra tuvieron una biodisponibilidad de ticagrelor que fue un 18% menor que los pacientes de raza blanca, en los estudios de farmacología clínica, la exposición ( $C_{max}$  y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% mayor (un 20% tras realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el peso corporal) que en los pacientes de raza blanca. La exposición en pacientes que se consideran hispanos o latinos fue similar a la de los blancos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos correspondientes al ticagrelor y a su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para el ser humano tras realizar los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y potencial genotóxico. Se observó irritación gastrointestinal en varias especies animales a niveles de exposición clínicamente relevantes (ver sección 4.8). En ratas hembras, el ticagrelor a dosis altas presentó un aumento de la incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos se debe probablemente a un desequilibrio hormonal cuyo efecto en ratas conduce al desarrollo de tumores. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción enzimática en el hígado específica en roedores. Por lo tanto, no se considera que los hallazgos carcinogénicos tengan importancia en humanos. En ratas se observaron anomalías menores en el desarrollo con la dosis de toxicidad materna (margen de seguridad de 5,1). En conejos, se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo esquelético en fetos de madres con la dosis alta, sin que mostrara toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5). Los estudios en ratas y conejos han mostrado toxicidad reproductiva, con un ligero descenso del aumento de peso materno y una reducción de la viabilidad neonatal y de peso al nacer, y retraso en el crecimiento. El ticagrelor produce ciclos irregulares (principalmente alargamiento del ciclo) en ratas hembras, pero no afectó a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ticagrelor radio marcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver sección 4.6). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película: Núcleo del comprimido, Manitol (E421), Fosfato hidrógeno de calcio dihidrato, Estearato de magnesio (E470b), Carboximetilalmidón sódico tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463). Recubrimiento del comprimido. Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro negro (E172), Óxido de hierro rojo (E172), Macrogol 400, Hipromelosa (E464). Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película: Núcleo del comprimido, Manitol (E421), Fosfato hidrógeno de calcio dihidrato, Estearato de magnesio (E470b), Carboximetilalmidón sódico tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463). Recubrimiento del comprimido. Talco, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Macrogol 400, Hipromelosa (E464). Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Croscopolidona (E1202), Xilitol (E967), Hidrogenofosfato de calcio anhídrido (E341), Fumarato de estearilo y sodio, Hidroxipropilcelulosa (E463), Silíce coloidal anhidra. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película: • Blister transparente de PVC/PVDC/Al (con símbolos de sol/luna) en envases de 60 comprimidos (6 blisters). Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película: • Blister transparente de PVC/PVDC/Al calendario (con símbolos de sol/luna) de 56 comprimidos (4 blisters). • Blister transparente de dosis unitaria con lámina perforada de PVC/PVDC/Al en envases de 100x1 comprimidos (10 blisters). Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: • Blister de dosis unitaria precortados de Al/Al en envases de 56 x 1 comprimidos (7 blisters). **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB. SE 151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/655/001-011. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 03 diciembre 2010. Fecha de la última renovación: 17 julio 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 09/2019. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Brilique 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película: Con receta médica. Visado de inspección previo a su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Brilique 60mg, 60 comprimidos recubiertos con película: incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 56 comprimidos recubiertos con película: incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 100 comprimidos recubiertos con película: no incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 56 comprimidos bucodispersables: incluido en la oferta del SNS. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Brilique 60mg comprimidos con película: envase de 60 comprimidos, PVP: 63,04 €. PVP IVA: 65,57 €. Brilique 90 mg comprimidos con película: envase de 56 comprimidos; PVP: 86,16 €. PVP IVA: 89,61 €. Brilique 90 mg comprimidos con película: envase de 100 comprimidos (Envase Clínico); PVP: 119,88 €. PVP IVA: 124,68 €. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: envase de 56 comprimidos (Envase Clínico); PVP: 67,13 €. PVP IVA: 69,82 €. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. 12.Sep. 2019 (HIT).

**FICHA TÉCNICA PROMOCIONAL I 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 de 10 mg 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 amarillos, biconvexos, con forma de rombo de aproximadamente 1,1 x 0,8 cm en diagonal, recubiertos con película, con “10” grabado en una cara y “1428” en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Diabetes mellitus tipo 2. Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio: - monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia; - en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico y acontecimientos cardiovasculares, y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. **Insuficiencia cardíaca(\*).** Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. **4.2 Posología y forma de administración. Posología. Diabetes mellitus tipo 2.** La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). **Insuficiencia cardíaca.** La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. En el estudio DAPA-HF, la dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1). **Poblaciones especiales. Tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal.** Como la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, Forxiga no se debe iniciar para mejorar el control glucémico en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal. **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal.** No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal (ver la sección 4.4). Existe experiencia limitada con dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg (ver las secciones 4.4 y 5.2). **Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.** Forxiga 10 mg no está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver sección 4.4). **Edad avanzada (≥ 65 años).** No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños de 0 a < 18 años. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Forxiga puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros. **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. Insuficiencia renal. Tratamiento de la diabetes mellitus.** La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 5.1 y 5.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. Para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, no debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT). Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación: - Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante (ver las secciones 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 función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año. **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca.** Existe experiencia limitada con dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). En los pacientes tratados con dapagliflozina para la insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2, se debe considerar un tratamiento adicional hipoglucemiante si la TFG cae de forma persistente por debajo de 45 ml/min. **Insuficiencia hepática.** Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2). **Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión.** Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver sección 5.1). Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematócrito) 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). **Cetoacidosis diabética.** Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. **Diabetes mellitus tipo 2.** Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato. No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto. **Diabetes mellitus tipo 1.** En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría “frecuente”. Dapagliflozina 10 mg no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. **Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).** Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver sección 4.8). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). **Infecciones del tracto urinario.** La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la uresepsis. **Edad avanzada (≥ 65 años).** Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1). **Insuficiencia cardíaca.** Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA. **Amputación de miembros inferiores.** Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie. **Análisis de orina.** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina. **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **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 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ver las secciones 4.2 y 4.8). **Interacciones farmacocinéticas.** El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucurononjugación mediada por la UDP glucuronosyltransferasa 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 administran simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas. **Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina.** En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. **Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos.** Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes. **Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglicitol (1,5-AG).** No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 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. **Diabetes mellitus tipo 2.** En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina. La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto preespecificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio clínico DECLARE, ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales. **Insuficiencia cardíaca.** En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG<sub>ge</sub> ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina. **Tabla de reacciones adversas.** Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1.** Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup> y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes <sup>c</sup>	Poco frecuentes <sup>c</sup>	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>b,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>b,d</sup>	Infección por hongos <sup>c</sup>		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,i</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>c</sup>	Cetoacidosis diabética <sup>b1,k</sup>	

**Continuación Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup> y experiencia poscomercialización**

Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento <sup>**</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción <sup>1</sup>			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda <sup>1</sup>			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria <sup>1</sup>	Nicturia <sup>**</sup>		
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes <sup>1</sup>	Poco frecuentes <sup>**</sup>	Raros	Muy raros
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal <sup>**</sup> Prurito genital <sup>**</sup>		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>9</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>9</sup> Dislipidemia <sup>4</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>10, b</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>		

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

<sup>b</sup>Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

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

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

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

<sup>f</sup>La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiritia, poliuria, aumento de la diuresis.

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

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

<sup>i</sup>Ver sección 4.4

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

<sup>k</sup>Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.

<sup>l</sup>Notificadas en ≥ 2% de los sujetos y ≥ 1% más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

<sup>m</sup>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. *Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas.*** En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo. En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. *Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).* Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4). En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo. *Hipoglucemia.* La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a glicemipirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glicemipirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glicemipirida (2,1% y 2,1%, respectivamente). En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina. En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo. En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo; y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Depleción del volumen.* En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4). En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo. *Cetoacidosis.* En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. *Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2.* En el estudio DECLARE, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4). En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. *Infecciones del tracto urinario.* En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 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. En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. *Aumento de creatinina.* Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, 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/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo). Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento. En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. En el estudio DAPA-HF, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para placebo. *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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **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 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, inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa 2 (SGLT2), código ATC: A10BK01. **Mecanismo de acción.** Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K<sub>i</sub>: 0,55 nM) de SGLT2. La inhibición del SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal. Los beneficios

cardíacos de dapagliflozina no dependen únicamente del efecto reductor de la glucosa en la sangre y no se limitan a los pacientes con diabetes, como se demostró en el estudio DAPA-HF. La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. Por tanto, en sujetos con glucosa sanguínea normal, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina. El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1.400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa. **Efectos farmacodinámicos.** Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años. Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio. La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl). **Eficacia clínica y seguridad. Diabetes mellitus tipo 2.** Tanto el aumento del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte fundamental del tratamiento de diabetes tipo 2. Se han realizado catorce estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 7.056 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia glucémica y la seguridad de Forxiga; 4.737 sujetos de estos estudios recibieron tratamiento con dapagliflozina. Doce estudios tenían un periodo de tratamiento de 24 semanas de duración, 8 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 80 semanas (duración total del estudio de hasta 104 semanas), un estudio tuvo un periodo de tratamiento de 28 semanas de duración y un estudio fue de 52 semanas de duración con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio de 208 semanas). La duración media de la diabetes, osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta por ciento (50%) tenía insuficiencia renal leve y el 11% presentaba insuficiencia renal moderada. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los sujetos eran hombres, el 84% eran de raza blanca, el 8% de raza asiática, el 4% de raza negra y el 4% pertenecían a otros grupos raciales. El ochenta y un por ciento (81%) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27. Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente. Se ha realizado un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo en 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto en los acontecimientos cardiovasculares y renales. **Control Glucémico. Monoterapia.** Se llevó a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración (con un periodo 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 (LOCF<sup>a</sup>) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	70	75
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,01	7,79
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-0,66*	
(IC del 95%)	(-0,96, -0,36)	
Sujetos (%) que lograron:		
HbA1c < 7%		
Ajustado respecto al valor inicial	50,8 <sup>e</sup>	31,6
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94,13	88,77
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-0,97	
(IC del 95%)	(-2,20, 0,25)	

<sup>a</sup> LOCF: última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

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

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

<sup>d</sup> Valor  $p < 0,0001$  frente a placebo

<sup>e</sup> No evaluado en cuanto a significación estadística debido al procedimiento de evaluación secuencial de los criterios de valoración secundarios

**Tratamiento de adición en combinación.** En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas (con periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó Forxiga como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente (HbA1c > 6,5% y ≤ 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 (LOCF<sup>a</sup>) en un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina

Parametro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>d</sup>	0,00 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-0,11, 0,11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>d</sup>	-4,65*	
(IC del 95%)	(-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: Última observación considerada

<sup>b</sup> Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

<sup>d</sup> No inferior a glipizida + metformina

<sup>e</sup> Valor  $p < 0,0001$

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo ( $p < 0,0001$ ; Tablas 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 (LOCF<sup>a</sup>) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o sitagliptina (con o sin metformina)

	Adición en combinación			
	Metformina <sup>1</sup>		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina <sup>2</sup> ) ± metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,54 <sup>*</sup>		-0,48 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7%				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6 <sup>**</sup>	25,9		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	91,02	89,23
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-1,97 <sup>*</sup>		-1,89 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

<sup>1</sup> Metformina ≥ 1,500 mg/día; <sup>2</sup> sitagliptina 100 mg/día<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada<sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal<sup>\*</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante oral<sup>\*\*</sup> 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 (glimpirida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glimpirida <sup>1</sup> )		Sulfonilurea + metformina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N <sup>a</sup>	151	145	108	108
HbA1c (%) <sup>b</sup>				
Valor inicial (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,68 <sup>*</sup>		-0,69 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7% (LOCF) <sup>d</sup>				
Ajustado respecto al valor inicial	31,7 <sup>*</sup>	13,0	31,8 <sup>*</sup>	11,1
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	80,56	80,94	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-1,54 <sup>*</sup>		-2,07 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup> glimepirida 4 mg/día; <sup>2</sup> 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.<sup>a</sup> Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.<sup>b</sup> Columnas 1 y 2, HbA1c analizada usando la LOCF (ver nota d); Columnas 3 y 4, HbA1c analizada usando el LRM (ver nota e)<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal<sup>d</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada<sup>e</sup> LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas<sup>\*</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)**Tabla 6.** Resultados en la semana 24 (LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>b</sup>	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>b</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,58	8,46
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,60 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94,63	94,21
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-1,68 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-2,19; -1,18)	
Dosis media de insulina diaria (UI) <sup>1</sup>		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-6,23 <sup>*</sup>	
(IC del 95%)	(-8,84; -3,63)	
Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10% (%)	19,7 <sup>**</sup>	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada<sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral<sup>\*</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>\*\*</sup> Valor p < 0,05 frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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.

*En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo.* Un total de 1.236 pacientes, sin tratamiento previo, con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados con activo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo frente a terapia con los monocomponentes. El tratamiento de dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 7), y condujo a reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

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

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

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada.<sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo.<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial.<sup>\*</sup> Valor p < 0,0001.

*Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada.* En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo de 28 semanas de duración, se comparó la combinación de dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor GLP-1) con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c ≥ 8% y ≤ 12%). Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción en la HbA1c en comparación con el valor inicial. El grupo con tratamiento de combinación con dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada mostró reducciones mayores en la HbA1c desde el valor inicial en comparación con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 8)



**Tabla 8.** Resultados de un estudio de 28 semanas con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada frente a dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg QD + exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + placebo QW	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-0,59*	-0,38**
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7%	44,7	(-0,84, -0,34)	(-0,63, -0,13)
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92,13	90,87	89,12
Cambio con respecto al valor inicial <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-1,33*	-2,00*
		(-2,12, -0,55)	(-2,79, -1,20)

QD=una vez al día, QW=una vez por semana, N=número de pacientes, IC= intervalo de confianza.

<sup>a</sup>Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato de HbA1c inicial (< 9,0% o ≥ 9,0%), semana e interacción del tratamiento por semana como factores fijos y el valor inicial como covariante.

\*p < 0,001, \*\*p < 0,01.

Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad.

Los análisis excluyen medidas de terapia post-rescate y post-discontinuación prematura del medicamento de ensayo.

**Glucemia en ayunas.** El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como adición a metformina, glibeprida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efecto se observó en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la semana 104. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la GPA en la semana 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), en comparación con -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina sola (p < 0,001) y -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) para exenatida sola (p < 0,001). En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p=0,001). **Glucosa posprandial.** El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a glibeprida 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 posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas que se mantuvieron hasta la semana 48. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa posprandial a las 2 horas en la semana 28, en comparación con cualquiera de los medicamentos solos. **Peso corporal.** Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glibeprida, 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). El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 8). 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. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la semana 28 (-4,3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1,8 mmHg, p < 0,05) y exenatida de liberación prolongada sola (-1,2 mmHg, p < 0,01). 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 antihipertensivo habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente. En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05). **Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3A (TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).** La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 9).

**Tabla 9.** Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Nº	Dapagliflozina <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
HbA1c (%)	159	161
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo <sup>b</sup> (95% IC)		-0,34*
		(-0,53, -0,15)
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo <sup>c</sup> (95% IC)		-1,43*
		(-2,15, -0,69)

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

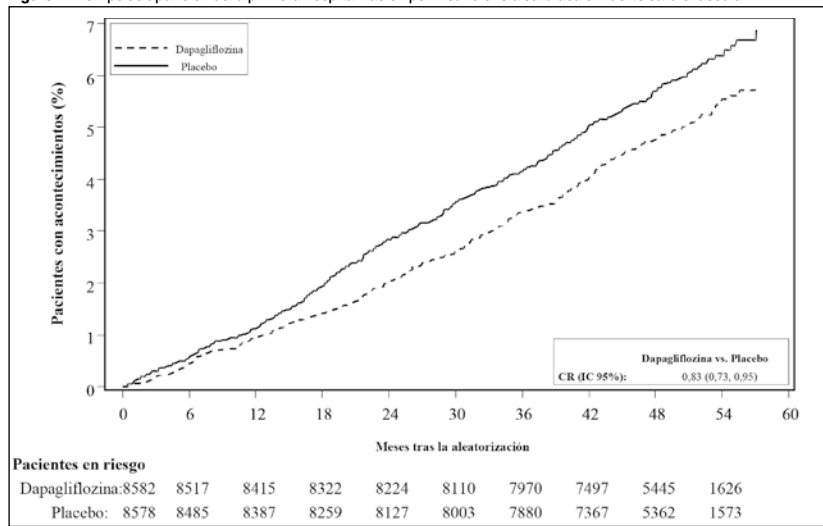
<sup>b</sup> Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial

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

\* p<0,001

**Pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 9%.** En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c ≥ 9,0%, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2,04% y 0,19% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente). **Resultados cardiovasculares y renales.** El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 55 años en hombres o ≥ 60 años en mujeres y uno o más de dislipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida. De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años. La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% eran mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante ≤ 5 años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 kg/m<sup>2</sup>. Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y el 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [UACR] ≥ 30 a < 300 mg/g o > 300 mg/g, respectivamente). La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antihipertensivos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%). Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa. **Acontecimientos adversos cardiovasculares graves.** Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (p < 0,001 unilateral). **Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular.** Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

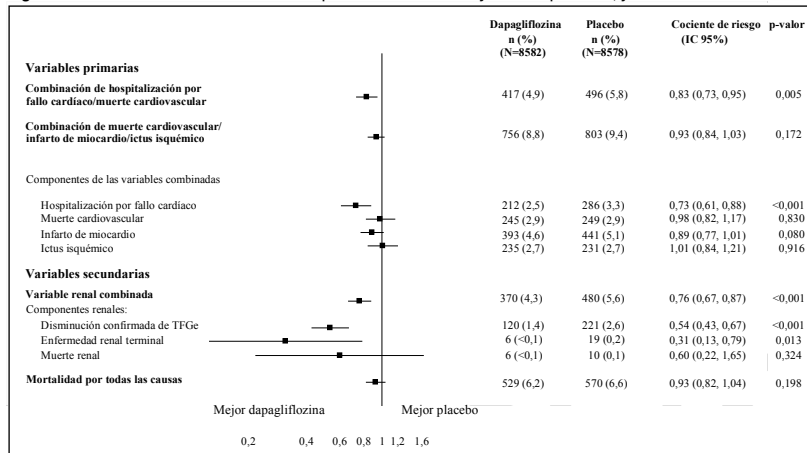
**Figura 1:** Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular



Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.  
CR=cociente de riesgo IC=intervalo de confianza.

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

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

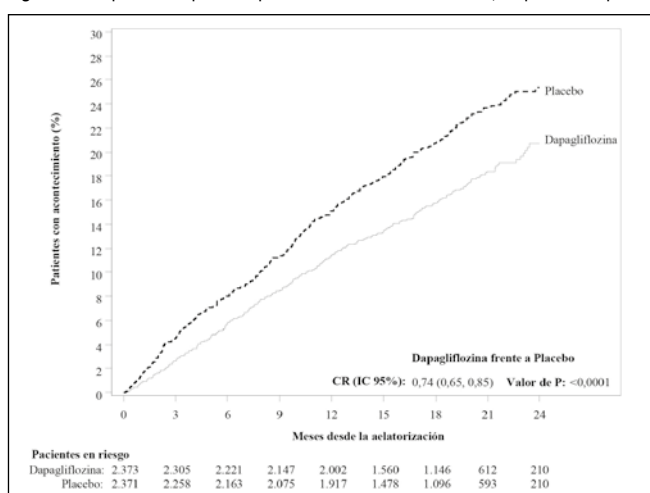


Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de TFGe  $\geq 40\%$  a TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o enfermedad renal terminal (diálisis  $\geq 90$  días o trasplante de riñón, TFGe confirmada  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o muerte renal o cardiovascular)

Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suma al número de acontecimientos en la variable compuesta. IC=intervalo de confianza.

**Nefropatía.** Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2). El cociente de riesgo (CR) para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo. Además, dapagliflozina redujo la aparición de nueva albuminuria confirmada (CR 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87]) y llevó a una mayor regresión de la macroalbuminuria (CR 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20]) en comparación con placebo. **Insuficiencia cardíaca.** El estudio de Dapagliflozina y Prevención de eventos adversos de Insuficiencia Cardíaca (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure [DAPA-HF, por sus siglas en inglés]) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado por placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]  $\leq 40\%$ ) para determinar el efecto de dapagliflozina comparado con placebo, cuando se añade a la terapia de tratamiento estándar, en la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. De 4.744 pacientes, 2.373 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.371 a placebo y seguidos durante una mediana de 18 meses. La edad media de la población del estudio fue de 66 años, el 77% eran hombres. En condiciones basales, el 67,5% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, el 31,6% como clase III y el 0,9% como clase IV, la mediana de la FEVI fue del 32%, el 56% de las insuficiencias cardíacas fueron isquémicas, el 36% fueron no isquémicas y el 8%, de etiología desconocida. En cada grupo de tratamiento, el 42% de los pacientes tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes de cada grupo se clasificaron como diabéticos tipo 2 de acuerdo con una HbA1c  $\geq 6,5\%$  en el reclutamiento y en la aleatorización. Los pacientes recibieron su tratamiento estándar; el 94% de los pacientes fueron tratados con IECA, ARA o inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA, 11%), el 96% con betabloqueante, el 71% con antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM), el 93% con diurético y el 26% tenía un desfibrilador implantable. En el reclutamiento del estudio se incluyeron pacientes con TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La media de la TFGe fue de 66 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, el 41% de los pacientes tenían una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el 15% tenía una TFGe  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. **Muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.** Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesta por muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (CR 0,74 [IC del 95%: 0,65; 0,85],  $p < 0,0001$ ). El efecto se observó de forma temprana y se mantuvo durante toda la duración del estudio (Figura 3).

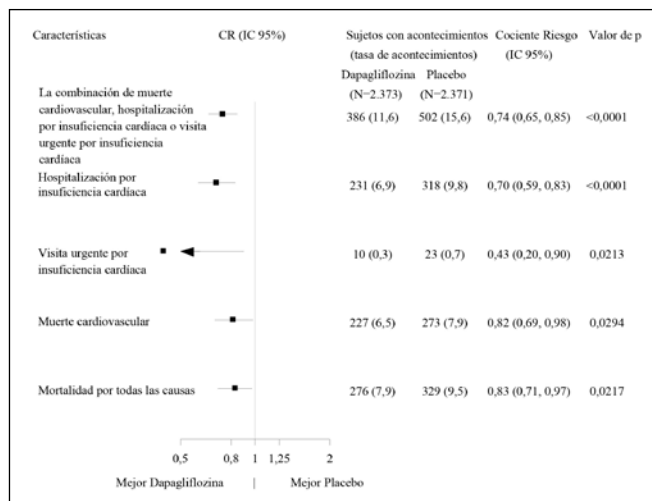
**Figura 3:** Tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del periodo.

Los tres componentes de la variable compuesta primaria contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento (Figura 4). Hubo pocas visitas urgentes de insuficiencia cardíaca.

**Figura 4:** Efectos del tratamiento para la variable compuesta primaria, sus componentes mortalidad por todas las causas



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

(aparte de un simple aumento de los diuréticos orales).

El número de primeros acontecimientos para los componentes individuales es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no aumenta el número de acontecimientos en la variable compuesta.

Las tasas de acontecimientos se presentan como el número de sujetos con acontecimientos por cada 100 pacientes año de seguimiento.

Los valores p de los componentes individuales y la mortalidad por todas las causas son nominales.

Dapagliflozina también redujo el número total acontecimientos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) y muerte cardiovascular; hubo 567 acontecimientos en el grupo de dapagliflozina versus 742 acontecimientos en el grupo placebo (CR 0,75 [IC del 95%: 0,65; 0,88]; p=0,0002). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes. Dapagliflozina redujo la variable primaria compuesta de la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con un CR de 0,75 (IC del 95%: 0,63 a 0,90) en pacientes con diabetes y 0,73 (IC del 95%: 0,60 a 0,88) en pacientes sin diabetes. El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo en la variable primaria también fue consistente en otros subgrupos clave, incluyendo la terapia para la insuficiencia cardíaca concomitante, la función renal (TFGe), la edad, el género y la región. **Resultados comunicados por el paciente - síntomas de insuficiencia cardíaca.** El efecto del tratamiento de dapagliflozina en los síntomas de insuficiencia cardíaca se evaluó mediante la puntuación del Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. (KCCQ-TSS), que cuantifica la frecuencia y la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, incluidos fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. La puntuación fluctúa entre 0 y 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud. El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadística y clínicamente significativo sobre placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio en el estado inicial al mes 8 en la KCCQ-TSS, (CR 1,18 [95% CI 1,11, 1,26]; p < 0.0001). Tanto la frecuencia como la carga de los síntomas contribuyeron a los resultados. Se observó un beneficio tanto en la mejora de los síntomas de la insuficiencia cardíaca como en la prevención del deterioro de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. En los análisis de las respuestas, la proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa en el KCCQ-TSS desde el estado inicial a los 8 meses, definida como 5 puntos o más, fue mayor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. La proporción de pacientes con un deterioro clínicamente significativo, definido como 5 puntos o más, fue inferior para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. Los beneficios observados con la dapagliflozina se mantuvieron cuando se aplicaron límites más restrictivos para lograr un cambio clínicamente significativo más grande (Tabla 10).

**Tabla 10:** Número y porcentaje de pacientes con mejoras y deterioros clínicamente significativos en la KCCQ-TSS a los 8 meses

Tabla 10 Número y porcentaje de pacientes con mejoras y deterioros clínicamente significativos en la KCCQ-TSS a los 8 meses				
Cambio desde el estado inicial a los 8 meses:	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Ratio de probabilidad <sup>c</sup> (95% IC)	Valor p <sup>f</sup>
	n (%) mejora <sup>b</sup>	n (%) mejora <sup>b</sup>		
Mejora				
≥ 5 puntos	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 puntos	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 puntos	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Deterioro				
≥ 5 puntos	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 puntos	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

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

<sup>b</sup> Número de pacientes que habían observado una mejora de al menos 5, 10 ó 15 puntos desde el estado inicial. Los pacientes que fallecieron antes del periodo de tiempo establecido se cuentan como no mejora.

<sup>c</sup> Para mejora, un ratio de probabilidad > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

<sup>d</sup> Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 ó 10 puntos desde la línea de base. Los pacientes que fallecieron antes del periodo de tiempo establecido se cuentan como deterioros.

<sup>e</sup> Para obtener deterioro, un ratio de probabilidad < 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

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

**Nefropatía** Hubo pocos acontecimientos de la variable compuesta renal (una disminución sostenida confirmada ≥ 50% de la TFGe, ERT, o muerte renal); la incidencia fue del 1,2% en el grupo de dapagliflozina y del 1,6% en el grupo placebo. **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). La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido la obligación de presentar los resultados de los estudios con dapagliflozina en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (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<sub>max</sub>) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C<sub>max</sub> y el AUC 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<sub>max</sub> de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el T<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub>) 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 [<sup>14</sup>C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original. **Linealidad.** La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52,

18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la dapagliflozina. **Insuficiencia hepática.** En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de  $C_{max}$  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  $C_{min}$  y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente. **Edad avanzada ( $\geq 65$  años).** No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes  $> 70$  años de edad. **Población pediátrica.** No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica. **Sexo.** Se ha calculado que el AUC<sub>ss</sub> medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres. **Raza.** No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática. **Peso corporal.** Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad. **Toxicidad para la reproducción y el desarrollo.** La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la 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  $\geq 15$  veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la 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  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos. En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina (E460i), Lactosa, Crospovidona (E1202), 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). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de Alu/Alu. Envase de 10 comprimidos recubiertos con película en blísters no precortados. 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. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado o de material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local. **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. EU/1/12/795/011 10 comprimidos recubiertos con película. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 12/noviembre/2012. Fecha de la última renovación: 28/agosto/2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu/". **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cíbero). (\*) La indicación para el tratamiento de la "insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida" se encuentra actualmente en fase de obtención de precio y reembolso por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 28 comprimidos: PVL: 33,17 €; PVP: 49,79 €; PVP IVA: 51,78 €.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444

11.Nov.2020 (Heart Failure+10 tab x 10mg)

**FICHA TÉCNICA PROMOCIONAL I 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 850 mg de hidrocloreto de metformina. Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Xigduo contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). **Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos marrones, biconvexos, ovalados de 9,5 x 20 mm, recubiertos con película, con "5/850" grabado en una cara y "1067" en la otra. **Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos amarillos, biconvexos, ovalados de 10,5 x 21,5 mm, recubiertos con película, con "5/1000" grabado en una cara y "1069" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xigduo está indicado en adultos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio: - en pacientes no controlados suficientemente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia; - en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes en pacientes no controlados suficientemente con metformina y estos medicamentos; - en pacientes que ya se están tratando con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados. Para consultar los resultados de los estudios en relación a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico y eventos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq$  90 ml/min). La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. Cada comprimido contiene una dosis fija de dapagliflozina y metformina (ver sección 2). En pacientes no controlados suficientemente con metformina en monoterapia o con metformina en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Los pacientes no controlados suficientemente con metformina sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes deben recibir una dosis diaria total de Xigduo equivalente a dapagliflozina 10 mg, más la dosis diaria total de metformina o la dosis terapéuticamente apropiada más próxima que ya estén tomando. Cuando Xigduo se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina como sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). En pacientes que ya estén tomando dapagliflozina y metformina en comprimidos distintos. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con dapagliflozina (10 mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian a Xigduo deben recibir la misma dosis diaria de dapagliflozina y metformina que ya estén tomando o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina. Poblaciones especiales. Insuficiencia renal. Se debe evaluar una TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

**Tabla 1.** Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.
30-44	Dosis máxima diaria es 1000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda dapagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda dapagliflozina.

**Insuficiencia hepática.** Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). **Edad avanzada.** ( $\geq$  65 años). Debido a que la metformina se elimina en parte por los riñones y como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener la función renal disminuida, este medicamento se debe usar con precaución a medida que aumenta la edad. Es necesario vigilar la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4). También se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con la dapagliflozina (ver las secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Xigduo en niños y adolescentes de 0 a < 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Xigduo debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3 Contraindicaciones.** Xigduo está contraindicado en pacientes con: - hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; - cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética); - pre-coma diabético; - insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2); - cuadros agudos que puedan alterar la función renal como: - deshidratación, - infección grave, - shock; - enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como: - insuficiencia cardíaca o respiratoria, - infarto de miocardio reciente, - shock; - insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2); - intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Acidosis láctica.** La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. **Función renal.** La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min (ver sección 4.2). La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4). **Monitorización de la función renal:** - Se debe evaluar la función renal: - Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2). - Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año. - Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica. - Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento. - La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3). El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE. **Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión.** Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver sección 5.1). Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales) se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8). **Cetoacidosis diabética.** Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. En pacientes dónde se sospecha o diagnóstica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina. Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro. La seguridad y la eficacia de Xigduo en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y Xigduo no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. En estudios de diabetes mellitus tipo 1, la CAD fue notificada como "frecuente". **Fasciitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).** Se han notificado casos poscomercialización de fasciitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver sección 4.8). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fasciitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Xigduo e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). **Infecciones del tracto urinario.** La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la ureoprosis. **Edad avanzada ( $\geq$  65 años).** Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1). **Insuficiencia cardíaca.** No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA. **Amputación de miembros inferiores.** Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie. **Análisis de orina.** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina. **Administración de medios de contraste yodados.** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5). **Cirugía.** Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. **Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada.** Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración conjunta de varias dosis de dapagliflozina y metformina no altera significativamente la farmacocinética de la dapagliflozina ni de la metformina en sujetos sanos. No se han realizado estudios de interacciones con Xigduo. A continuación se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales. **Dapagliflozina. Interacciones farmacodinámicas. Diuréticos.** Este medicamento 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 las secciones 4.2 y 4.8). **Interacciones farmacocinéticas.** El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronconjugación 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 este medicamento altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas. **Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina.** 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 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 pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes. **Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG).** No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **Metformina. Uso concomitante no recomendado.** Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal. **Alcohol.** La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento (ver sección 4.4). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol. **Medios de contraste yodados.** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4). **Combinaciones que requieren precauciones de empleo.** Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire. Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. Insulina y secretagogos de la insulina La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina (ver las secciones 4.2 y 4.8). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos sobre el uso de Xigduo o 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 este medicamento durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Los datos limitados sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con este medicamento, sino que se emplee insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a lo normal, para reducir el riesgo de malformaciones del feto asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre. **Lactancia.** Se desconoce si este medicamento o 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). La metformina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad.** No se ha estudiado el efecto de este medicamento o 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. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xigduo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con otros medicamentos utilizados para disminuir la glucosa conocidos por provocar hipoglucemia. **4.8 Reacciones adversas.** Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea (ver sección 5.2). No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo. **Dapagliflozina más metformina. Resumen del perfil de seguridad.** En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo (véase Dapagliflozina, Resumen del perfil de seguridad, a continuación). No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina. **Dapagliflozina. Resumen del perfil de seguridad.** En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina. La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina (ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales. **Tabla de reacciones adversas.** Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2.** Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>b,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>b,d</sup>	Infección por hongos <sup>**</sup>		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,k</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis diabética <sup>b,k,i</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>h,s</sup>	
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto <sup>§</sup> Mareos				
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>§</sup>		Estreñimiento <sup>**</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>			
Trastornos hepato biliares					Trastornos de la función hepática <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción <sup>m</sup>			Urticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda <sup>*</sup>				
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria <sup>*,f</sup>	Nicturia <sup>**</sup>			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito ulvovaginal "Prurito genital"			
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>g</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>l</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>*,b</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>			

<sup>a</sup>La tabla muestra los datos de las reacciones adversas hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico, excepto lo marcado con §, para los que las reacciones adversas y las categorías de frecuencia se basan en información de la Ficha Técnica de metformina disponible en la Unión Europea; <sup>b</sup>Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente; <sup>c</sup>Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar; <sup>d</sup>Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis; <sup>e</sup>La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión; <sup>f</sup>La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis; <sup>g</sup>La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al 0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo; <sup>h</sup>El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 que muy rara vez podría conducir a déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica); <sup>i</sup>Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos; <sup>j</sup>El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a 0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a 1,0%; triglicéridos 2,7% frente a 0,7%; <sup>k</sup>Ver sección 4.4; <sup>l</sup>Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en el promedio anual; <sup>m</sup>La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización con el uso de dapagliflozina. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente; <sup>n</sup>Notificadas en ≥ 2% de los sujetos y ≥ 1% más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo; <sup>o</sup>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. **Dapagliflozina más metformina. Hipoglucemia.** En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo. En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, 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 sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. **Dapagliflozina. Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas.** En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo. **Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier).** Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4). En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo. **Hipoglucemia.** La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como 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 episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. 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 el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo. **Depleción del volumen.** En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4). En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diuréticos, presión arterial y el uso de IECA/ARAI. En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo. **Cetoacidosis diabética.** En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4). **Infecciones del tracto urinario.** En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). 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 y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente. **Aumento de creatinina.** Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). 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 TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo). Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. El método más eficaz para eliminar la metformina y el lactato es la hemodiálisis. **Dapagliflozina.** 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 electrofisiológico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo 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. **Metformina.** Una gran sobredosis o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que debe tratarse en un hospital. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD15. **Mecanismo de acción.** Xigdu combina dos medicamentos antihiperglucemiantes con mecanismos de acción diferentes y complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2: dapagliflozina, un inhibidor SGLT2 e hidrocloruro de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas. **Dapagliflozina.** Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K<sub>i</sub>: 0,55 nM) 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 glucurético) 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 dapagliflozina. La excreción urinaria de glucosa (glucuresis) inducida por dapagliflozina se asocia a una pérdida calórica y una 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. **Metformina.** La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes que reduce la glucosa plasmática basal y posprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no produce hipoglucemia. La metformina puede actuar por tres mecanismos: - por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis; - aumentando ligeramente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa en el músculo; - retrasando la absorción intestinal de glucosa. La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4). **Efectos farmacodinámicos. Dapagliflozina.** 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). Se comparó la farmacodinámica de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día y 10 mg de dapagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La inhibición en el estado estacionario de la reabsorción renal de glucosa y la cantidad de excreción de glucosa en la orina a lo largo de un periodo de 24 horas fueron las mismas con ambos regímenes posológicos. **Metformina.** En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio plazo o largo plazo: la metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. En los estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un peso corporal estable o a una leve pérdida de peso. **Eficacia clínica y seguridad.** Tanto el aumento del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte fundamental del tratamiento de diabetes tipo 2. La administración conjunta de dapagliflozina y metformina se ha estudiado en pacientes, con diabetes de tipo 2, no controlados adecuadamente con la dieta y ejercicio solo, y en pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola o en combinación con un inhibidor de DPP-4 (sitagliptina), sulfonilurea o insulina. El tratamiento con dapagliflozina más metformina a todas las dosis produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con el control. Los efectos glucémicos clínicamente relevantes se mantuvieron en extensiones a largo plazo de hasta 104 semanas. Se observaron reducciones de la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo sexo, edad, raza, duración de la enfermedad e índice de masa corporal (IMC) basal. Además, en la semana 24, se observaron mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los cambios medios respecto al valor basal en el peso corporal con los tratamientos de combinación de dapagliflozina y metformina en comparación con el control. La reducción del peso corporal se mantuvo en extensiones a largo plazo de hasta 208 semanas. Además, se demostró que el tratamiento con dapagliflozina dos veces al día añadido a metformina es eficaz y seguro en sujetos diabéticos de tipo 2. Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente. En un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE), dapagliflozina como complemento a la terapia de referencia redujo los acontecimientos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. **Control glucémico. Tratamiento de adición en combinación.** En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas (con periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó la dapagliflozina 10 mg como tratamiento añadido a la metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con 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 -0,32% para dapagliflozina y -0,14% para glipizida, respectivamente. 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, respectivamente. 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% y 50,0%, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue del 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 (LOCF<sup>a</sup>) de un estudio con control activo comparando dapagliflozina con en adición a la metformina

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>c</sup>	-0,00 <sup>d</sup>	
(IC del 95%)	(-0,11; 0,11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>c</sup>	-4,65 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: última observación considerada; <sup>b</sup> Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior; <sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial; <sup>d</sup> No inferior a glipizida + metformina; <sup>e</sup> Valor p < 0,0001

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina sola, metformina en combinación con sitagliptina, sulfonilurea o insulina (con o sin medicamentos hipoglucemiantes orales adicionales, incluida la metformina) produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo (p < 0,0001; Tablas 4, 5 y 6). Dapagliflozina 5 mg dos veces al día aportó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 16 semanas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (p < 0,0001; Tabla 4). Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación. 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 dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente). En la semana 48 para metformina más sitagliptina, el cambio medio ajustado con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo fue de -0,44% y 0,15%, respectivamente. En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa, incluida la metformina), 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 1 0,5 UI/día y 18,3 UI/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. En un análisis separado de sujetos con insulina más metformina, se observaron reducciones similares de la HbA1c a las observadas en la población total del estudio en los sujetos tratados con dapagliflozina con insulina más metformina. En la semana 24, el cambio en la HbA1c respecto al valor inicial en los sujetos tratados con dapagliflozina más insulina con metformina fue -0,93%.

**Tabla 4.** Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCF<sup>a</sup>) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o metformina más sitagliptina

N <sup>c</sup>	Metformina <sup>1</sup>		Adición en combinación		Metformina <sup>1</sup> + Sitagliptina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozina 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD
HbA1c (%)						
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Cambio con respecto al valor inicial <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-0,54 <sup>e</sup>		-0,35 <sup>e</sup>		-0,40 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
Sujetos (%) que lograron:						
HbA1c < 7%						
Ajustado respecto al valor inicial	40,6 <sup>f</sup>	25,9	38,2 <sup>g</sup>	21,4		
			(N = 90)	(N = 87)		
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (media)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Cambio con respecto al valor inicial <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-1,97 <sup>h</sup>		-1,88 <sup>h</sup>		-1,87 <sup>h</sup>	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Abreviaturas: QD: una vez al día; BID: dos veces al día; <sup>1</sup> Metformina ≥ 1,500 mg/día; <sup>2</sup> sitagliptina 100 mg/día; <sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada; <sup>b</sup> Estudio controlado con placebo de 16 semanas; <sup>c</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo; <sup>d</sup> Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal; <sup>e</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante oral; <sup>f</sup> Valor p < 0,05 frente a placebo + hipoglucemiante oral; <sup>g</sup> El cambio porcentual en el peso corporal se analizó como una variable secundaria esencial (p < 0,0001); el cambio en el peso corporal absoluto (en kg) se analizó con un valor de p nominal (p < 0,0001).

**Tabla 5.** Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina y una sulfonilurea

N <sup>a</sup>	Adición en combinación	
	Dapagliflozina 10 mg	Sulfonilurea + Metformina <sup>1</sup>
HbA1c (%) <sup>b</sup>		
Valor inicial (media)	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,69 <sup>d</sup>	
(IC del 95%)	(-0,89; -0,49)	
Sujetos (%) que lograron:		
HbA1c < 7%		
Ajustado respecto al valor inicial	31,8 <sup>e</sup>	11,1
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-2,07 <sup>f</sup>	
(IC del 95%)	(-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup> Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥ 1500 mg/día más la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento; <sup>2</sup> Pacientes aleatorizados y tratados con un valor inicial de al menos 1 medida de eficacia post-valor basal; <sup>3</sup> HbA1c analizada utilizando LRM (Análisis de medidas longitudinales repetidas); <sup>4</sup> Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal; <sup>5</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)

**Tabla 6.** Resultados en la semana 24 (LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales, incluida la metformina)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>2</sup>	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,58	
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,90	8,46
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,60 <sup>d</sup>	-0,30
(IC del 95%)	(-0,74; -0,45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94,63	
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,67	94,21
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-1,68 <sup>e</sup>	0,02
(IC del 95%)	(-2,19; -1,18)	
Dosis media de insulina diaria (UI) <sup>1</sup>		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-6,23 <sup>f</sup>	
(IC del 95%)	(-8,84; -3,63)	
Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10% (%)	19,7 <sup>g</sup>	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada; <sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo; <sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral; <sup>d</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral; <sup>e</sup> Valor p < 0,05 frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral; <sup>f</sup> 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; <sup>g</sup> 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.



En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo. Un total de 1.236 pacientes, sin medicación previa, con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente (HbA1c  $\geq 7,5\%$  y  $\leq 12\%$ ) participaron en dos estudios controlados con activo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo frente a terapia con los monocomponentes. El tratamiento de dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 7), y condujo a reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

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

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

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada; <sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo; <sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial. Valor p < 0,0001.

**Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada.** En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo de 28 semanas de duración, se comparó la combinación de dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor GLP-1) con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c  $\geq 8\%$  y  $\leq 12\%$ ). Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción en la HbA1c en comparación con el valor inicial. El grupo con tratamiento de combinación con dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada mostró reducciones mayores en la HbA1c desde el valor inicial en comparación con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 8).

**Tabla 8.** Resultados de un ensayo de 28 semanas con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada frente a dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg QD + Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el principio activo solo (95% IC)		(-0,59 <sup>*</sup> (-0,84, -0,34))	(-0,38 <sup>**</sup> (-0,63, -0,13))
Sujetos (%) que lograron:			
HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92,13	90,87	89,12
Cambio con respecto al valor inicial <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el principio activo solo (95% IC)		(-1,33 <sup>*</sup> (-2,12, -0,55))	(-2,00 <sup>*</sup> (-2,79, -1,20))

QD=una vez al día, QW=una vez por semana, N=número de pacientes, IC= intervalo de confianza; <sup>a</sup>Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato de HbA1c inicial (< 9,0% o  $\geq 9,0\%$ ), semana e interacción del tratamiento por semana como factores fijos y el valor inicial como covariante; <sup>\*</sup>p < 0,001, <sup>\*\*</sup>p < 0,01. Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad; Los análisis excluyen medidas de terapia post-rescate y post-discontinuación prematura del medicamento de ensayo.

**Glucemia en ayunas.** El tratamiento con dapagliflozina como adición a metformina sola (dapagliflozina 10 mg una vez al día o dapagliflozina 5 mg dos veces al día) o metformina más sitagliptina, sulfonilurea o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,58 a 0,18 mmol/l [-10,4 a 3,3 mg/dl]) en la semana 16 (5 mg dos veces al día) o semana 24. Este efecto se observó en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliadados hasta la semana 104. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la GPA en la semana 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), en comparación con -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina sola (p < 0,001) y -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) para exenatida sola (p < 0,001). En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p=0,001). **Glucosa posprandial.** El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a sitagliptina más metformina produjo reducciones de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la semana 48. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa posprandial a las 2 horas en la semana 28, en comparación con cualquiera de los medicamentos solos. **Peso corporal.** Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina sola o metformina más sitagliptina, sulfonilurea o insulina (con o sin medicamentos hipoglucemiantes orales adicionales, incluida la metformina) produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas (p < 0,0001, Tablas 4, 5 y 6). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina más sitagliptina en comparación con placebo fue de -2,07 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 un cambio estadísticamente significativo del peso corporal en comparación con glicipizida 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). La combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 8). Un estudio de 24 semanas de 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 dapagliflozina 10 mg más metformina mostró 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. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la semana 28 (-4,3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1,8 mmHg, p < 0,05) y exenatida de liberación prolongada sola (-1,2 mmHg, p < 0,01). 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 antihipertensivo habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente. En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05). **Pacientes con un valor inicial de HbA1c  $\geq 9\%$ .** En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c  $\geq 9,0\%$ , el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente). **Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3A (TFGe  $\geq 45$  a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).** La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 9).

**Tabla 9.** Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

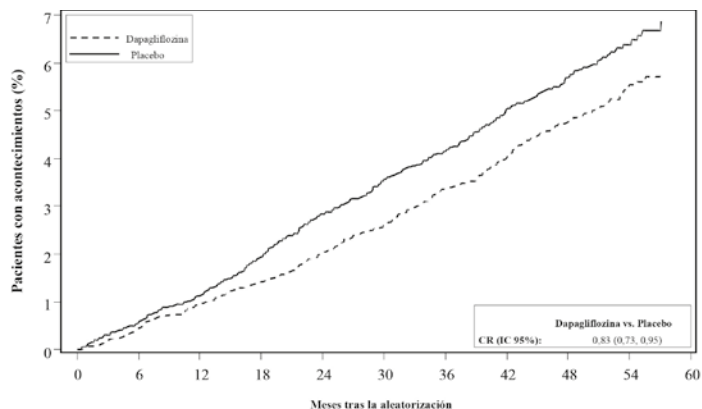
Parámetro	Dapagliflozina 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
N <sup>b</sup>	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo <sup>b</sup> (95% IC)	(-0,34 <sup>*</sup> (-0,53, -0,15))	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo <sup>c</sup> (95% IC)	(-1,43 <sup>*</sup> (-2,15, -0,69))	

<sup>a</sup>Metformina o metformina hidrocloreto fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. <sup>b</sup>Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial. <sup>c</sup>Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial. <sup>\*</sup>p < 0,001

**Resultados cardiovasculares y renales.** El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad  $\geq 55$  años en hombres o  $\geq 60$  años en mujeres y uno o más de dislipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida. De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años. La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% eran mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante  $\leq 5$  años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 kg/m<sup>2</sup>. Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y el 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [UACR]  $\geq 30$  a  $\leq 300$  mg/g o > 300 mg/g, respectivamente). La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antidiabéticos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%). Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento

de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa. **Acontecimientos adversos cardiovasculares graves.** Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ( $p < 0.001$  unilateral). **Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular.** Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

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



Pacientes en riesgo	
Dapagliflozina: 8582	8517 8415 8322 8224 8110 7970 7497 5445 1626
Placebo: 8578	8485 8387 8259 8127 8003 7880 7367 5362 1573

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.

CR=coeficiente de riesgo IC=intervalo de confianza.

Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE ( $p=0.172$ ). La variable renal combinada y la mortalidad por todas las causas, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado.

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

	Dapagliflozina n (%) (N=8582)	Placebo n (%) (N=8578)	Cociente de riesgo (IC 95%)	p-valor
<b>Variables primarias</b>				
Combinación de hospitalización por fallo cardíaco/muerte cardiovascular	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73, 0,95)	0,005
Combinación de muerte cardiovascular/infarto de miocardio/ictus isquémico	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
<b>Componentes de las variables combinadas</b>				
Hospitalización por fallo cardíaco	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	<0,001
Muerte cardiovascular	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Infarto de miocardio	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Ictus isquémico	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
<b>Variables secundarias</b>				
Variable renal combinada	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	<0,001
<b>Componentes renales:</b>				
Disminución confirmada de TFGe	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	<0,001
Enfermedad renal terminal	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Muerte renal	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198

Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de TFGe  $\geq 40\%$  a TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o enfermedad renal o cardiovascular.

Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suma al número de acontecimientos en la variable compuesta. IC=intervalo de confianza.

**Nefropatía.** Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2). El cociente de riesgo para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo. Además, dapagliflozina redujo la aparición de nueva albuminuria confirmada (cociente de riesgo 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87]) y llevó a una mayor regresión de la macroalbuminuria (cociente de riesgo 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20]) en comparación con placebo. **Metformina** Un estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta demostró: - una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 paciente-años) frente a dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 paciente-años),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 paciente-años);  $p=0,0034$ ; - una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 12,7 acontecimientos/1.000 paciente-años;  $p=0,017$ ; - una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 paciente-años frente a dieta sola 20,6 acontecimientos/1.000 paciente-años ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de sulfonilurea combinada e insulina en monoterapia con 18,9 acontecimientos/1.000 paciente-años (una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 18 acontecimientos/1.000 paciente-años, ( $p=0,01$ )). **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xigduo en los diferentes 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.** Se comprimidos de combinación Xigduo se consideran bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis correspondientes de dapagliflozina e hidrocloruro de metformina como comprimidos individuales. Se compararon la farmacocinética de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día y 10 mg de dapagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La administración de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día produjo una exposición similar global (AUC<sub>0-24</sub>) a lo largo de un periodo de 24 horas a 10 mg de dapagliflozina administrados una vez al día. Como se esperaba, dapagliflozina 5 mg administrada dos veces al día en comparación con 10 mg de dapagliflozina una vez al día condujo a concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) menores de dapagliflozina y concentraciones plasmáticas mínimas (C<sub>min</sub>) de dapagliflozina más elevadas. **Interacción con los alimentos.** La administración de este medicamento en voluntarios sanos después de una comida rica en grasa en comparación con después del estado de ayunas condujo a la misma exposición de dapagliflozina y metformina. La comida condujo a un retraso de 1 a 2 horas en las concentraciones máximas y una disminución de la concentración plasmática máxima del 29% de dapagliflozina y del 17% de metformina. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. **Población pediátrica.** No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica. A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de este medicamento. **Dapagliflozina. Absorción.** La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub> de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. **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 litros. **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<sub>1/2</sub>) 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 [<sup>14</sup>C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original. **Linealidad.** La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodilísis 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<sub>max</sub> 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  $C_{max}$  y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente. *Edad avanzada* ( $\geq 65$  años). No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes  $> 70$  años de edad. *Sexo*. Se ha calculado que el AUC<sub>ss</sub> medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres. *Raza*. No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática. *Peso corporal*. Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas. *Población pediátrica*. No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica. **Metformina. Absorción.** Después de administrar una dosis oral de metformina, se alcanza el  $t_{max}$  en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg u 850 mg equivale aproximadamente al 50-60% en sujetos sanos. Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%. Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se presupone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. Con las dosis y pautas habituales de administración de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 24-48 h y son generalmente inferiores a 1  $\mu$ g/ml. En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina ( $C_{max}$ ) no superaron los 5  $\mu$ g/ml, ni siquiera con las dosis máximas. **Distribución.** La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El  $V_d$  medio fue de 63-276 l. **Biotransformación.** La metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos. **Eliminación.** El aclaramiento renal de la metformina es  $> 400$  ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de administrar una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** En pacientes con disminución de la función renal (basado en la medida de aclaramiento de creatinina), la semivida plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye en proporción a la disminución del aclaramiento de creatinina, conduciendo a niveles mayores de metformina en el plasma. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Administración conjunta de dapagliflozina y metformina.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. A continuación se reflejan los datos de seguridad preclínica de cada uno de los principios activos de Xigduo. **Dapagliflozina.** 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, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. 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  $\geq 15$  veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la 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  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos. En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embrioletales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos. **Metformina.** 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 toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido Hidroxipropil celulosa (E463). Celulosa microcristalina (E460(i)). Estearato de magnesio (E470b). Carboximetilalmidón sódico (tipo A). Cubierta pelicular. Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos. Alcohol polivinílico (E1203) Macrogol 3350 (E1521) Talco (E553b) Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro rojo (E172). Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos. Alcohol polivinílico (E1203) Macrogol 3350 (E1521) Talco (E553b) Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blister de PVC/PCTFE/Alu. Tamaños de envase: 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blísters no precortados. 60x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos. Envase múltiple con 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película en blísters no precortados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimidos. EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimidos. EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimidos. EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimidos. EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimido (unidos). EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimidos (envase múltiple). Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1.000 mg 14 comprimidos. EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1.000 mg 28 comprimidos. EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1.000 mg 56 comprimidos. EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1.000 mg 60 comprimidos. EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1.000 mg 60 x 1 comprimido (unidos). EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1.000 mg 196 (2 x 98) comprimidos (envase múltiple) **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 16/enero/2014. Fecha de la última renovación: 28/septiembre/2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 11/ 2019. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cicero). PRESENTACIONES Y PRECIOS. Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 56 comprimidos: PVL: 35,84 €, PVP: 53,80 €, PVP/IVA: 55,95 € Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 56 comprimidos: PVL: 35,84 €, PVP: 53,80 €, PVP/IVA: 55,95 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.19.Nov.2019 (G. Fournier post-DECLARE + DKA surgical).