

Dapagliflozina

▼Forxiga® en diabetes mellitus tipo 2 Orinar glucosa tiene sus problemas

Indicaciones¹

Adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2. En **monoterapia** cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia. **Como tratamiento adicional** en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Se ha restringido su financiación en el Sistema Nacional de Salud a la terapia doble con metformina, cuando esta sola con dieta y ejercicio, no alcanza el control glucémico adecuado, en lugar de las sulfonilureas, cuando estas no se toleren o estén contraindicadas.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

Inhibición selectiva y reversible del cotransportador sodio-glucosa 2, reduciendo la reabsorción renal de glucosa, por lo que aumenta su excreción. Se absorbe con rapidez tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es del 78%. Menos del 2% se elimina como dapagliflozina intacta, el resto se metaboliza en hígado y riñón hasta un metabolito inactivo que se elimina fundamentalmente mediante excreción urinaria.

Posología y forma de administración¹

En monoterapia y combinación, 10 mg/día por vía oral. Puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Eficacia clínica

En monoterapia

Frente a placebo. La reducción media de HbA1c(%) a las 24 semanas con dapagliflozina 10 mg fue de 0,66 (0,36 a 0,96)^{2,3}.

Frente a metformina. En un ensayo de 52 semanas (n=427) cumplió el criterio de no inferioridad establecido frente a metformina de liberación prolongada (no comercializada en España) con una diferencia entre grupos en la reducción de HbA1c(%) de -0,01 (-0,22 a 0,20)⁵.

En terapia combinada.

Frente a sulfonilureas. En un ensayo en terapia asociada a metformina (n=801), cumplió el criterio de no inferioridad frente a glipizida, observándose a las 52 semanas una reducción de 0,52 en HbA1c (%) en ambos grupos. Se observó una disminución media del peso corporal de 3,2 kg, con dapagliflozina, y un aumento de 1,4 kg con glipizida. El efecto en la reducción de peso se mantuvo a los dos años¹¹.

Seguridad

Reacciones adversas

Muy frecuentes: Hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilurea o insulina). **Frecuentes (1/100 a <1/10):** Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas, infección del tracto urinario, dolor de espalda, disuria, poliuria, dislipidemia, aumento del hematocrito. **Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100):** Prurito vulvovaginal, depleción del volumen, sed, estreñimiento, hiperhidrosis, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la urea sanguínea^{1,2}.

La incidencia de efectos adversos con dapagliflozina en monoterapia fue de 22% frente a 15% con metformina, siendo los de carácter grave un 2,3% y 1,9%, y ocasionaron la interrupción del tratamiento en un 4,1% y 3,8% respectivamente⁵.

Problemas genitourinarios a cambio de una eficacia modesta

En asociación con metformina, la incidencia de efectos adversos fue similar a la observada con glipizida (27%), los de carácter grave se presentaron en un 8,7% de los tratados con dapagliflozina frente al 11,3% en el grupo con glipizida, el porcentaje de abandonos fue similar en ambos grupos (2,2% y 2,0%)¹¹.

Hipoglucemias. La incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina en monoterapia fue similar a la del placebo⁵. Combinada con sulfonilureas hubo más hipoglicemias (6,0%) que en el grupo de placebo más sulfonilurea (2,1%). Combinada con insulina, también hubo más de hipoglucemias (40%) que en el grupo de placebo más insulina (34%)¹.

Mortalidad. Es los ensayos clínicos, la mortalidad con el uso de dapagliflozina fue numéricamente mayor que con placebo²: muertes/1000 pacientes-año: 6,7 frente a 2,6. La EMA no explica este dato.

Tumores. La incidencia de cáncer de vejiga, próstata y mama fue numéricamente mayor con dapagliflozina que con los comparadores, especialmente el de vejiga (0,16 frente a 0,03 casos/100 pacientes-año). En el plan de riesgos de la EMA se ha propuesto la vigilancia de este tipo de tumores².



FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es

@BITNavarra

RESUMEN

La acción hipoglucemiante de la dapagliflozina es el resultado del aumento la excreción renal de glucosa.

Por su mecanismo de acción, aumenta la incidencia de infecciones urinarias y genitales.

Su eficacia no es mayor que la de sulfonilureas o metformina y no se ha comparado con gliptinas.

Hay incertidumbre sobre sus efectos adversos renales, la mortalidad y la incidencia de cáncer.

CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. Esta información es susceptible de modificaciones en función de la evolución del conocimiento científico. Notifique las sospechas de reacciones adversas en www.notificaram.es

COSTE TRATAMIENTO / DÍA (€)

Dapagliflozina (10 mg/d)		2,00
Glimepirida (4 mg/d)		0,17
Glipizida (20 mg/d)		0,14
Pioglitazona (30 mg/d)		1,08
Linagliptina (5 mg/d)		2,00
Vildagliptina (100 mg/d)		2,00
Saxagliptina (5 mg/d)		2,00
Sitagliptina (100 mg/d)		2,00

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones¹

- Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico
- Aumenta la diuresis, pudiendo producirse un ligero descenso de la presión arterial que puede ser mayor en pacientes con glucemias muy altas. En pacientes con enfermedades que puedan producir depleción de volumen (como enfermedad gastrointestinal) se recomienda una estrecha monitorización (exploración física, tensión arterial, hematocrito, electrolitos). Interrumpir el tratamiento si se desarrolla hipovolemia hasta que se corrija.
- Aumento del hematocrito. Es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.
- Infecciones del tracto urinario y genital. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario. En ensayos clínicos, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 5 y 10 mg (5,7% y 4,3% respectivamente) que con placebo (3,7%), siendo más frecuentes en mujeres. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una incidencia similar al control. Se considerará la suspensión de la dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.
- Las infecciones genitales (vulvovaginitis, balanitis y otras) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con dapagliflozina (4,8%) que con placebo (0,9%).
- Cáncer de vejiga. Como medida de precaución, no se recomienda la asociación con pioglitazona.

- Insuficiencia cardíaca. La experiencia en las clases I-II de la NYHA es limitada, y no hay estudios clínicos en las III-IV.
- Análisis de orina. Se presentará glucosuria.

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo y lactancia: no debe utilizarse. **Insuficiencia renal:** en insuficiencia renal leve no es preciso ningún ajuste de dosis. No se recomienda en insuficiencia renal moderada a grave. Debe monitorizarse la función renal antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo al menos una vez al año. Para función renal que se aproxime a una insuficiencia renal moderada, monitorizar 2 a 4 veces al año. Monitorizar también antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que puedan reducir la función renal y posteriormente de forma periódica. Si $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ o $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ debe interrumpirse^{1,2}. **Insuficiencia hepática:** en insuficiencia hepática grave, iniciar con dosis de 5 mg/d (no comercializada) y, si es bien tolerado, aumentar a 10 mg/d. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada^{1,2}. **Niños:** No hay datos en menores de 18 años. **Ancianos:** no iniciar el tratamiento en pacientes de 75 años o mayores.

Interacciones¹

Puede aumentar el efecto de las tiazidas y diuréticos del asa incrementado el riesgo de deshidratación e hipotensión. En terapia combinada, pueden requerirse dosis menores de insulina o sulfonilureas por riesgo de hipoglucemia.

Plan de Riesgos de la EMA¹

Riesgos importantes identificados: infecciones genitales, infecciones del tracto urinario. **Riesgos potenciales:** hipoglucemia,

depleción de volumen, insuficiencia/fallo renal, fracturas óseas, toxicidad hepática, cáncer de vejiga, mama y próstata.

Lugar en la terapéutica

La dapagliflozina es un antidiabético con mecanismo de acción diferente. No se ha evaluado en términos de mejora de morbimortalidad ni de calidad de vida. Sólo dispone de estudios comparativos frente a metformina en monoterapia y frente a glipizida en terapia doble, en los que no ha mostrado diferencias de eficacia medida por cambio en glucohemoglobina.

Presenta una baja incidencia de hipoglucemias que aumenta al asociarla con sulfonilureas o insulina. La principal limitación del su uso es la función renal, por lo que no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal, tampoco en mayores de 75 años. Por su mecanismo de acción produce glucosuria, lo que aumenta la incidencia de infecciones urinarias y genitales.

No está establecida la eficacia y seguridad a largo plazo, especialmente respecto al potencial incremento del riesgo de tumores, la mortalidad y los efectos sobre la función renal.

Presentaciones

Forxiga[®] (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG) 10 mg 28 comp recubiertos con película (55,95€). Requiere visado de inspección para su financiación.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre dapagliflozina disponible en www.bit.navarra.es



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

