

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 5 mg contiene 25 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, redondos de 0,7 cm de diámetro, recubiertos con película, con “5” grabado en una cara y “1427” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diabetes mellitus tipo 2

Edistride está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, en combinación con la dieta y el ejercicio

- como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.
- en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para consultar los resultados de los estudios en relación a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico y acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

Diabetes mellitus tipo 1

Edistride está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 insuficientemente controlada como complemento a la insulina en pacientes con un IMC ≥ 27 kg/m², cuando la insulina sola no proporciona un control glucémico adecuado a pesar de un tratamiento insulínico óptimo.

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 secciones las 4.5 y 4.8).

Diabetes mellitus tipo 1

El tratamiento con Edistride debe ser iniciado y supervisado por especialistas en diabetes tipo 1.

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día.

Dapagliflozina solo se debe administrar como complemento a la insulina.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina:

- Se deben evaluar los factores de riesgo para la cetoacidosis diabética (CAD) (ver sección 4.4).
- Se debe asegurar que los niveles de cetonas son normales. Si las cetonas están elevadas (lectura de beta-hidroxibutirato en sangre superior a 0,6 mmol/l o cetonas en orina con un positivo (+)), el tratamiento con dapagliflozina no se debe iniciar hasta que los niveles de cetonas sean normales (ver sección 4.4).
- Se debe asegurar que el paciente demuestra habilidad para monitorizar los niveles de cetonas.
- Se recomienda que los pacientes obtengan varias lecturas de cetonas a valores de referencia durante una o dos semanas antes de la iniciación del tratamiento con dapagliflozina y los pacientes se deben familiarizar con cómo sus comportamientos y circunstancias afectan a sus niveles de cetonas.
- Se debe informar a los pacientes en una sesión educativa específica, sobre el riesgo de CAD, cómo reconocer los factores de riesgo, signos y síntomas de CAD, cómo y cuándo monitorizar los niveles de cetonas y qué acciones tomar frente a lecturas elevadas de cetonas (ver sección 4.4).
- Se recomienda la corrección de la depleción del volumen antes de la iniciación de dapagliflozina en pacientes en estas condiciones (ver sección 4.4).

Para evitar hipoglucemia, con la primera dosis de dapagliflozina, se debe considerar una reducción del 20% en la dosis del bolo de insulina de la primera ingesta. Las dosis de los subsiguientes bolos deben ser ajustadas individualmente en función de los resultados de glucosa en sangre. No se recomienda ninguna reducción en la insulina basal cuando se inicie dapagliflozina. Posteriormente la insulina basal se debe ajustar en función de los resultados de glucosa en sangre. Cuando sea necesaria, la reducción en la dosis de insulina se debe hacer cuidadosamente para evitar cetosis y CAD.

Monitorización de cetonas durante el tratamiento:

Durante la primera semana o dos semanas de tratamiento con dapagliflozina, se deben monitorizar las cetonas de forma regular, después la frecuencia de la monitorización de cetonas debe ser individualizada de acuerdo con el modo de vida del paciente y/o factores de riesgo (ver sección 4.4).

Se debe informar a los pacientes sobre qué acciones tomar si los niveles de cetonas son elevados. Las acciones recomendadas se muestran en la Tabla 1. Es preferible la medición de cetonas en sangre a la de orina.

Tabla 1

Estadio Clínico	Cetonas en Sangre (beta-hidroxibutirato)	Cetonas en orina	Acciones
Cetonemia	0,6-1,5 mmol/l	Trazas o bajas +	El paciente puede necesitar administrarse insulina adicional y beber agua. El paciente se debe medir la glucosa en sangre y considerar tomar carbohidratos adicionales si los niveles de glucosa son normales o bajos. Los niveles de cetonas se deben medir otra vez pasadas dos

			<p>horas.</p> <p>El paciente debe buscar consejo médico inmediatamente y dejar de tomar dapagliflozina si los niveles persisten y se presentan síntomas.</p>
CAD inminente	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderadas ++	<p>El paciente debe buscar consejo médico inmediatamente y dejar de tomar dapagliflozina.</p> <p>El paciente puede necesitar administrarse insulina adicional y beber agua. El paciente se debe medir la glucosa en sangre y considerar tomar carbohidratos adicionales si los niveles de glucosa son normales o bajos.</p> <p>Los niveles de cetonas se deben medir otra vez pasadas dos horas.</p>
CAD probable	> 3,0 mmol/l	Elevadas o muy elevadas +++ / ++++	<p>El paciente debe acudir a urgencias de forma inmediata y dejar de tomar dapagliflozina.</p> <p>El paciente puede necesitar administrarse insulina adicional y beber agua. El paciente debe medirse la glucosa en sangre y considerar tomar carbohidratos adicionales si los niveles de glucosa son normales o bajos.</p>

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Edistride no se debe iniciar 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.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg cuando se indique (ver las secciones 4.1 de la Ficha Técnica de la dosis de 10 mg, 4.4 y 5.2).

Edad avanzada (≥ 65 años)

En general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver las secciones 4.4 y 5.2).

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

Edistride 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

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 sección 4.2). 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.

No debe iniciarse Edistride en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Edistride 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.

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 hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del

adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

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

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

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

Diabetes mellitus tipo 2

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

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

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

Diabetes mellitus tipo 1

En los estudios de diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, los pacientes presentaron mayor número de episodios CAD en comparación con el grupo de placebo (ver sección 4.8).

Antes de iniciar dapagliflozina

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo de CAD. Dapagliflozina no se debe iniciar cuando los pacientes tengan mayor riesgo de CAD, tales como:

- Pacientes con bajo requerimiento de insulina.
- Pacientes sin una dosis óptima de insulina o con problemas recientes de no cumplimiento o errores recurrentes con las dosis de insulina y aquéllos que es probable que no mantengan una dosificación adecuada de insulina.
- Pacientes con mayor necesidad de insulina debido a enfermedad clínica aguda o cirugía.
- Pacientes que insisten en mantener una restricción calórica, restricción de carbohidratos o dieta cetogénica o aquéllos que crónicamente infradosifican la insulina (por ej. para permanecer en un estado lipolítico).
- Los pacientes con niveles elevados de cetonas (lectura BHB es superior a 0,6 mmol/l o cetonas en orina con un positivo (+)). Si las cetonas están elevadas (lectura de beta-hidroxibutirato en sangre 0,6 mmol/l o mayor) el tratamiento con dapagliflozina no se debe iniciar hasta que los niveles de cetonas sean normales (ver sección 4.2).
- Pacientes no capaces o no dispuestos a monitorizar las cetonas.
- Pacientes con un consumo excesivo de alcohol o que usan drogas ilegales.

Los pacientes que usen una bomba de infusión de insulina presentan mayor riesgo de CAD y deben tener experiencia con el uso de la bomba, estrategias de resolución de problemas comunes cuando ocurren interrupciones en la administración de insulina por la bomba (problemas con el lugar de inserción, cánulas atascadas, reservorio vacío, etc.) y el uso de inyecciones suplementarias de insulina

con pluma o aguja según sea necesario en caso de fallo de la bomba. Los pacientes deben considerar monitorizar los niveles de cetonas tres o cuatro horas después de haber cambiado los componentes de la bomba. Los pacientes deben considerar monitorizar los niveles de cetonas con cualquier sospecha de interrupción de insulina, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Las inyecciones de insulina deben administrarse en las siguientes 2 horas de un valor alto no justificado de glucosa/cetonas y se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina.

- Los pacientes deben ser instruidos sobre el riesgo de CAD, resaltando que la CAD puede ocurrir incluso cuando los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Se debe informar al paciente cómo reconocer los factores de riesgo que pueden predisponer a la cetosis (incluyendo cetosis por ayuno) y CAD, y cómo reconocer los signos y síntomas de CAD.
- Solo se debe administrar dapagliflozina a pacientes que sean capaces de monitorizar los niveles de cetonas y han sido instruidos sobre cuándo es más apropiado hacerlo.
- Solo se debe administrar dapagliflozina a pacientes con acceso a material de análisis de cetonas y acceso inmediato a un médico si los niveles de cetonas en sangre u orina son elevados.
- Los pacientes deben ser instruidos sobre qué acciones realizar cuando se sospecha cetosis/CAD y cuándo interrumpir el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.2).
- La CAD debe ser tratada según el protocolo estándar. Se puede requerir carbohidratos suplementarios además de hidratación e insulina rápida adicional (ver Tabla 1 en la sección 4.2).

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

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 claro que lo desencadenara y se haya resuelto.

Durante el tratamiento con dapagliflozina:

- El tratamiento con insulina se debe optimizar continuamente.
- Cuando sea necesario prevenir la hipoglucemia, la reducción en la dosis de insulina se debe hacer con cautela para evitar cetosis y CAD (ver sección 4.2).
- En el caso de una reducción marcada de necesidad de insulina, se debe considerar la interrupción de dapagliflozina.

Monitorización de cetonas:

Se debe aconsejar al paciente que monitorice su nivel de cetonas (orina o sangre) si se producen signos o síntomas de cetoacidosis. La medición de los niveles de cetonas en sangre es preferible a la de orina. Se deben monitorizar los niveles de cetonas en sangre de forma regular durante las primera y segunda semanas iniciales, luego la frecuencia de la monitorización de cetonas debe ser individualizada de acuerdo con el estilo de vida del paciente y/o factores de riesgo (ver sección 4.2). Los niveles de cetonas también se deben comprobar en situaciones que puedan predisponer a o aumentar el riesgo de CAD.

Se debe informar a los pacientes sobre qué acciones tomar si los niveles de cetonas son elevados. Las acciones recomendadas se muestran en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

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 Edistride e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

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

Edad avanzada (≥ 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 Edistride, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

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

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).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un riesgo conocido de hipoglucemia frecuente o grave, puede ser necesario reducir la dosis de insulina en el momento de iniciar el tratamiento con dapagliflozina para disminuir el riesgo de hipoglucemia. Cuando sea necesario, la reducción de la dosis de insulina se debe realizar con cautela para evitar cetosis y CAD (ver sección 4.2).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuroconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

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

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

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

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

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

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

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

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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 Edistride 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 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.

Diabetes mellitus tipo 1

En dos estudios controlados con placebo en sujetos con diabetes mellitus tipo 1, 548 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 5 mg más insulina ajustable y 532 fueron tratados con placebo más insulina ajustable.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas asociadas a dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 fueron infecciones genitales, que fueron más frecuentes en mujeres. La cetoacidosis diabética fue notificada con una frecuencia categoría “frecuente”. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y la sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raros	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis , balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 1) ^{b,i,k}	Depleción del volumen ^{b,e} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética ⁱ (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,l}		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento [*] Sequedad de boca ^{**}			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^j			Angioedema	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda [*]				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}			
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{*,b} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}			

-
- ^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.
- ^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
- ^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
- ^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
- ^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- ⁱ Ver sección 4.4
- ^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción 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.
- ^k La frecuencia de la reacción adversa se identificó a partir de la población total del estudio en 2 estudios controlados con placebo en sujetos con diabetes mellitus tipo 1.
- ^l Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en el promedio anual.
- ^{*} Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- ^{**} Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Estudios clínicos en diabetes mellitus tipo 2

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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

En el estudio 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 en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5).

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

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con 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 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 diurético, presión arterial y el uso de IECA/ARAII. En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², 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 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 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 eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

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

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), 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.

Estudios clínicos en diabetes tipo 1

El perfil de seguridad de dapagliflozina en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 fue similar al perfil de seguridad conocido de dapagliflozina en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, a excepción del mayor número de episodios de CAD en los sujetos tratados con dapagliflozina en los estudios de diabetes mellitus tipo 1.

Cetoacidosis diabética

En los dos estudios clínicos controlados con placebo en diabetes mellitus tipo 1, se aconsejó a los pacientes que monitorizaran las cetonas en sangre en caso de sospecha de síntomas de CAD y buscar consejo/atención médica si la lectura de su automedición de cetonas en sangre era $\geq 0,6$ mmol/l. En los datos acumulados de 52 semanas, los episodios de CAD fueron notificados en 22 (4,0%) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina 5 mg y 6 (1,1%) de los pacientes en el grupo de placebo, con los correspondientes índices de incidencia por 100 paciente años de 4,62 para dapagliflozina y 1,27 para placebo. Los episodios de CAD ocurrieron equitativamente distribuidos durante el periodo del estudio clínico. Dosis inadecuadas de insulina (dosis olvidada de insulina o fallo en la bomba de insulina) fueron los factores desencadenantes más comunes. 6 de 23 episodios de CAD en el grupo de

dapagliflozina 5 mg ocurrieron en pacientes con glucosa en sangre dentro del intervalo euglucémico (< 14 mmol/l o 250 mg/dl).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de 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_i : 0,55 nM) de SGLT2.

El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón sin que se haya detectado ninguna expresión en más de 70 tejidos distintos, incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, mama, vejiga y cerebro. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la reabsorción de la glucosa filtrada continúa. La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con Edistride.

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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 Edistride; 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 cardiovasculares 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 Edistride 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 3).

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 3. Resultados en la Semana 24 (LOCF^a) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

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

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

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

* Valor p < 0,0001 frente a placebo

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

Tratamiento 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 Edistride 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 4). En la Semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,32% para dapagliflozina y -0,14% para glipizida. En la Semana 208, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,10% para dapagliflozina y 0,20% para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5%, 4,3% y 5,0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8%, 47,0% y 50,0%, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la Semana 104 y en la Semana 208 fue de 56,2% y 39,7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50,0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

Tabla 4. Resultados en la Semana 52 (LOCF^a) en un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina

Parametro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N^b	400	401

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

^a LOCF: Última observación considerada

^b Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

^d No inferior a glipizida + metformina

* 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 5, 6 y 7).

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

Tabla 5. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCF^a) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o sitagliptina (con o sin metformina)

	Adición en combinación			
	Metformina ¹		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina ²) ± Metformina ¹	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c ()				
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferencia con respecto a placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62, -0,34)	

Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7%				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	91,02	89,23
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferencia con respecto a placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,37, -1,40)	
¹ Metformina ≥ 1,500 mg/día; ² sitagliptina 100 mg/día				
^a LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada				
^b Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo				
^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal				
* Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante oral				
** Valor p < 0,05 frente a placebo + hipoglucemiante oral				

Tabla 6. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con sulfonilurea (glimepirida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glimepirida ¹)		Sulfonilurea + Metformina ²	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Valor inicial (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(IC del 95%)	(-0,86; -0,51)		(-0,89, -0,49)	
Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7% (LOFC)^d				
Ajustado respecto al valor inicial	31,7*	13,0	31,8*	11,1

Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	80,56	80,94	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(IC del 95%)	(-2,17; -0,92)		(-2,79, -1,35)	

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

^a Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

^e LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

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

Tabla 7. Resultados en la Semana 24 (LOCF^a) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales)

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

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

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

^c Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral

* Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

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

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

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

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 ($HbA1c \geq 7,5\%$ 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 8), y condujo a reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

Tabla 8. Resultados en la Semana 24 (LOCF^a) 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 ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,10	9,03	9,03
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Diferencia con respecto a dapagliflozina ^c (IC del 95%)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Diferencia con respecto a metformina ^c (IC del 95%)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^a LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada.

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

^c 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 9)

Tabla 9. 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)

	Dapagliflozina 10 mg QD +	Dapagliflozina 10 mg QD +	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW +
	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Placebo QW	Placebo QD
Parámetro			
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial ^a	-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* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-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 ^a	-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* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)
QD=una vez al día, QW=una vez por semana, N=número de pacientes, IC= intervalo de confianza.			
^a 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, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efecto se observó en la Semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la Semana 104.

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 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la Semana 24: 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p=0,001).

Glucosa posprandial

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

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

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

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

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 9).

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 Edistride 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 antidiabético habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente.

En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², 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 m²)

La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² 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 10).

Tabla 10. 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 m²

	Dapagliflozina ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo ^b (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 ^c	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo ^c (95% IC)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a 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.

^b Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial

^c Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial

* p<0,001

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

En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c $\geq 9,0\%$, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la Semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2,04% y 0,19% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Resultados cardiovasculares y renales

El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 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/m².

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 m², el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², 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 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

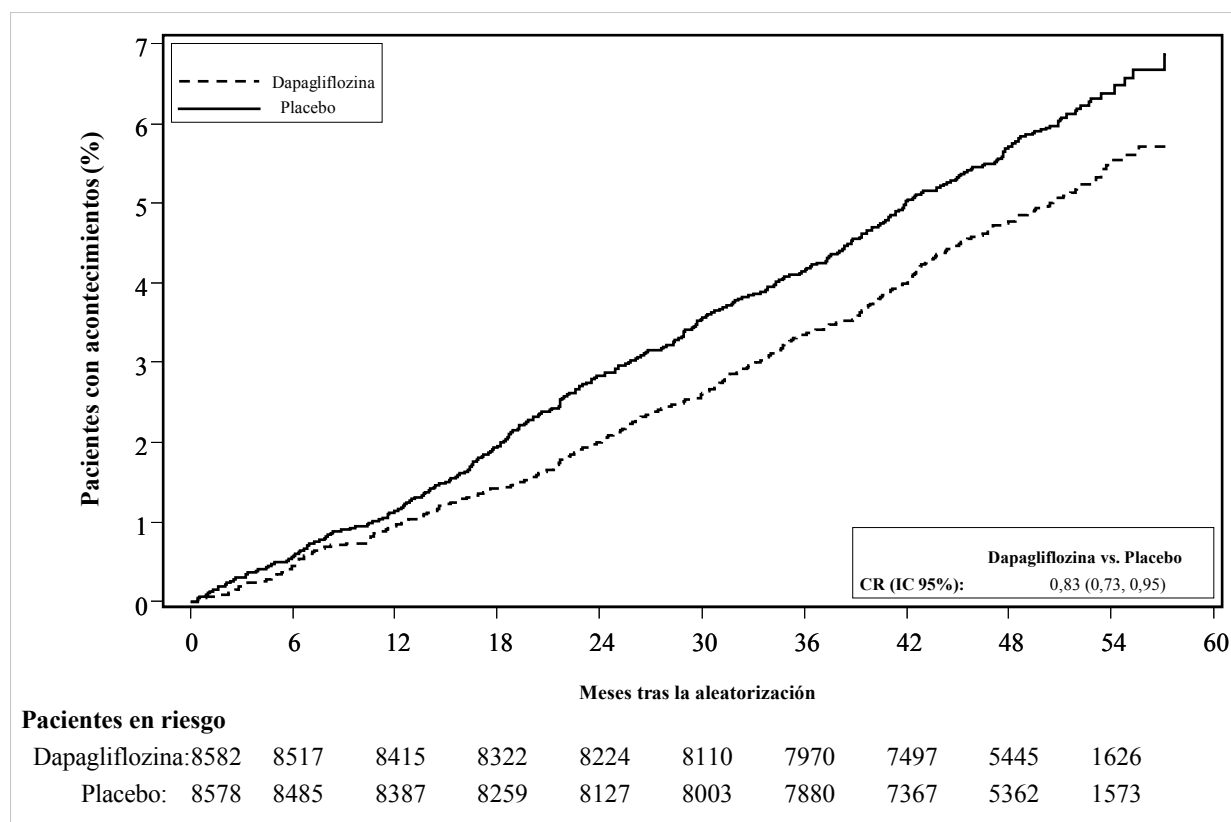
Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ($p < 0,001$ unilateral).

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

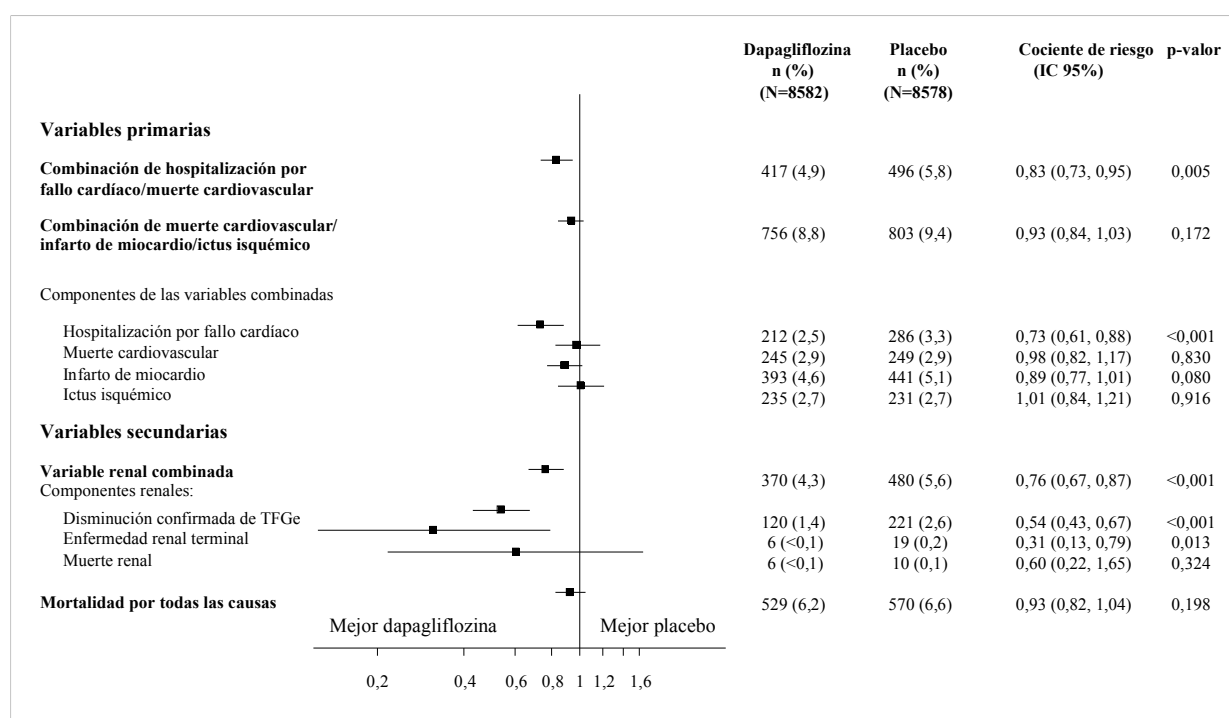


Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.

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 m² y/o enfermedad renal terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante de riñón, TFGe confirmada < 15 ml/min/1,73 m²) 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 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.

Diabetes mellitus tipo 1

Dapagliflozina se estudió como complemento a insulina ajustable en dos estudios aleatorizados, doble ciego controlados con placebo de 24 semanas con una extensión de 28 semanas para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 y un control glucémico inadecuado (definido como HbA1c $\geq 7,5\%$) con insulina solo. Tras un periodo de 8 semanas de periodo de preinclusión para optimizar el manejo de la diabetes de cada paciente (control glucémico incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia, dieta y patrones de ejercicio), un total de 1.646 pacientes con HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 10,5\%$ fueron aleatorizados a 5 mg de dapagliflozina una vez al día, 10 mg de dapagliflozina una vez al día o placebo una vez al día. A lo largo del estudio, la dosis de insulina se ajustó según se considerara apropiado.

Control glucémico

En la Semana 24, el tratamiento con dapagliflozina una vez al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas en la HbA1c en comparación con placebo (Tabla 11). Este hallazgo fue consistente en los subgrupos. En la Semana 52, los cambios medios ajustados desde el valor inicial en

la HbA1c en relación a placebo, fueron de -0,33% y -0,20% para pacientes tratados con dapagliflozina 5 mg, en los dos estudios, respectivamente. El tratamiento con dapagliflozina no se asoció a un aumento en el porcentaje de pacientes con episodios hipoglucémicos en comparación con placebo. El número de pacientes con hipoglucemia grave fue equitativo en todos los grupos de tratamiento (6,9% y 7,5% en la Semana 24 en los grupos de dapagliflozina 5 mg y placebo, respectivamente).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron reducciones de $\geq 0,5\%$ en la HbA1c sin hipoglucemia grave fue significativamente mayor en pacientes tratados con dapagliflozina en comparación con placebo (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados en la Semana 24 de dos estudios clínicos controlados con placebo de dapagliflozina como complemento de la insulina en adultos con diabetes mellitus tipo 1

	Estudio MB102229		Estudio MB102230	
Parámetro de eficacia	Dapagliflozina 5 mg + Insulina	Placebo + Insulina	Dapagliflozina 5 mg + Insulina	Placebo + Insulina
	N=259	N=260	N=271	N=272
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	8,52	8,50	8,45	8,40
Cambio desde el valor inicial	-0,45	-0,03	-0,34	0,03
Diferencia con placebo	-0,42*		-0,37*	
95% IC	(-0,56, -0,28)		(-0,49, -0,26)	
Pacientes (%) que consiguieron reducción del $\geq 0,5\%$ en la HbA1c sin hipoglucemia grave	49,6*	25,3	39,5*	20,1
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	81,67	84,42	79,22	79,03
Cambio desde el valor inicial	-2,84	0,15	-2,50	0,06
Diferencia con placebo	-2,96*		-2,56*	
95% IC	(-3,63, -2,28)		(-3,12, -2,00)	

* $p < 0,0001$ frente a placebo

Variabilidad de la glucosa en sangre

Los cambios medios ajustados para dapagliflozina 5 mg en relación al placebo en la amplitud media de la excursión de glucosa desde el valor inicial en la Semana 24 fueron de -0,96 mmol/l (-17,30 mg/dl) y -0,55 mmol/l (-9,85 mg/dl) en los dos estudios, respectivamente ($p < 0,0001$).

Los aumentos estadísticamente significativos en el porcentaje de lecturas de glucosa que cayeron dentro del intervalo de > 70 mg/dl a ≤ 180 mg/dl desde el valor inicial a la Semana 24 para dapagliflozina 5 mg en relación a placebo fueron de +9,11% y +9,02% en los dos estudios, respectivamente ($p < 0,0001$). Este aumento no estuvo acompañado por ningún aumento en el porcentaje de las lecturas de 24 horas de glucosa < 70 mg/dl.

Dosis de insulina

Las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en el porcentaje de reducción de la dosis total de insulina desde el valor inicial para dapagliflozina 5 mg en relación con placebo en la Semana 24 fueron de -8,80% y -10,78% en los dos estudios, respectivamente.

Peso corporal

Se demostraron reducciones estadísticamente significativas en el peso corporal para dapagliflozina en comparación con placebo (Tabla 11). Los pacientes tratados con dapagliflozina mostraron una pérdida de peso continua a lo largo del periodo de 24 semanas. En la Semana 52, los cambios medios ajustados en el peso corporal desde el valor inicial para dapagliflozina 5 mg en relación a placebo fueron de -2,56 kg y -3,50 kg, en los dos estudios, respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dapagliflozina en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la diabetes mellitus tipo 1 (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 ($C_{\text{máx}}$) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{τ} 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 $C_{\text{máx}}$ de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el $T_{\text{máx}}$ en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Edistride puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.

Sexo

Se ha calculado que el AUC_{ss} medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.

Raza

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

Peso corporal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías

tratadas con la dosis más baja fue ≥ 15 veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los 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

Blíster de Alu/Alu

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

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

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/1/15/1052/001 14 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/002 28 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/003 98 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/004 30 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

EU/1/12/1052/005 90 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

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

Fecha de la primera autorización: 9/noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 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

Edistride 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.

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 secciones 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Edistride no se debe iniciar 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.

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).

Edad avanzada (≥ 65 años)

En general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver las secciones 4.4 y 5.2).

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

Edistride 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

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 sección 4.2). 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.

No debe iniciarse Edistride en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Edistride 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.

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 hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

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, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

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

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

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos potencialmente mortales y 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 claro 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 Edistride e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

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

Edad avanzada (≥ 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 Edistride, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

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

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 glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o

CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

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

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

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

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

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

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.

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 Edistride 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 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 controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

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

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento ^{**} Sequedad de boca ^{**}			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^j			Angioedema	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda [*]				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}			
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{*,b} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}			

-
- ^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.
- ^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
- ^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
- ^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
- ^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- ⁱ Ver sección 4.4
- ^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción 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.
- ^k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en el promedio anual.
- * Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- ** Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Estudios clínicos en diabetes mellitus tipo 2

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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

En el estudio 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 con 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 en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5).

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

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con 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 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 diurético, presión arterial y el uso de IECA/ARAII. En pacientes con valores iniciales de TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², 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 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 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 eGFR \geq 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR \geq 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

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

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFG_e menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFG_e disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG_e media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG_e 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de 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_i : 0,55 nM) de SGLT2.

El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón sin que se haya detectado ninguna expresión en más de 70 tejidos distintos, incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, mama, vejiga y cerebro. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la reabsorción de la glucosa filtrada continúa. La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con Edistride.

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años.

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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 Edistride; 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 Edistride 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^a) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

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

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

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

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

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

Tratamiento 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 Edistride como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente ($\text{HbA1c} > 6,5\%$ y $\leq 10\%$). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la Semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 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^a) en un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina

Parametro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a glipizida + metformina ^c (IC del 95%)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	

Parametro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina ^c	-4,65*	
(IC del 95%)	(-5,14, -4,17)	

^a LOCF: Última observación considerada

^b Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

^d No inferior a glipizida + metformina

* 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 la Semanas 48 y 104, respectivamente. La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la Semana 104 fue de 72,4% para el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg y 54,8% para el grupo con placebo.

Tabla 4. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCF^a) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o sitagliptina (con o sin metformina)

	Adición en combinación			
	Metformina ¹		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina ²) ± Metformina ¹	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferencia con respecto a placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7%				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9		

Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	91,02	89,23
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferencia con respecto a placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,37, -1,40)	

¹ Metformina $\geq 1,500$ mg/día; ² sitagliptina 100 mg/día

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

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

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

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

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

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

^a Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

^e LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

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

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

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

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

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

^c Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral

* Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

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

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

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

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 $\geq 7,5\%$ 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^a) 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 ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,10	9,03	9,03
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Diferencia con respecto a dapagliflozina ^c (IC del 95%)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Diferencia con respecto a metformina ^c (IC del 95%)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^a LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada.

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

^c 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 ($\text{HbA1c} \geq 8\%$ 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 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)

	Dapagliflozina 10 mg QD +	Dapagliflozina 10 mg QD +	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW +
	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Placebo QW	Placebo QD
Parámetro			
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial ^a	-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* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-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 ^a	-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* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)
QD=una vez al día, QW=una vez por semana, N=número de pacientes, IC= intervalo de confianza.			
^a 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, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efecto se observó en la Semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la Semana 104.

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 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la Semana 24: 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p=0,001).

Glucosa posprandial

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

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

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa postprandial 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, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas (p<0,0001, Tablas 4 y 5). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2,22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo, o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2,14 y -2,88 kg, respectivamente.

Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de no-inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con glipizida de -4,65 kg a las 52 semanas (p<0,0001, Tabla 3) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5,06 kg y -4,38 kg, respectivamente).

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 Edistride 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 antidiabético habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente.

En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², 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 m²)

La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² 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 m²

	Dapagliflozina ^a 10 mg	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo ^b (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 ^c	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo ^c (95% IC)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a 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.

^b Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial

^c Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial

* p<0,001

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

En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c $\geq 9,0\%$, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la Semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2,04% y 0,19% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Resultados cardiovasculares y renales

El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 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/m².

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 m², el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², 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 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

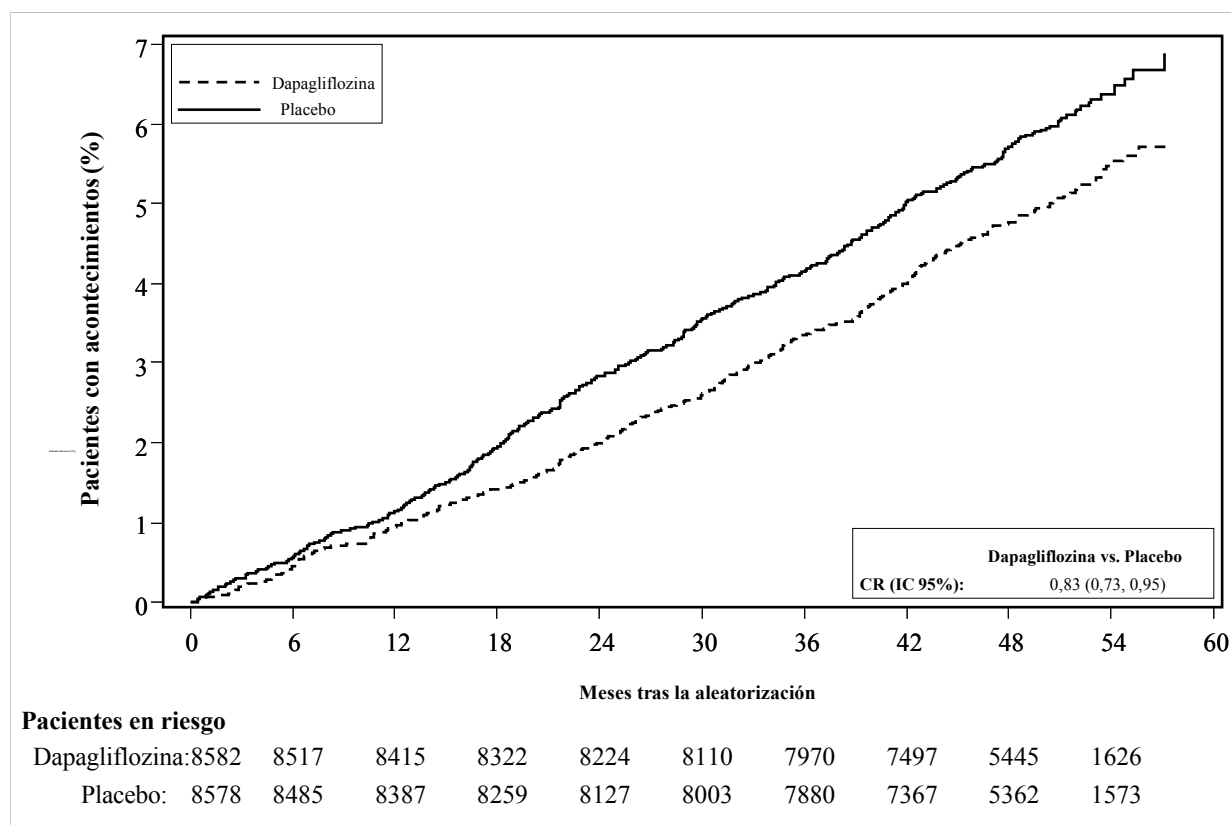
Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ($p < 0,001$ unilateral).

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

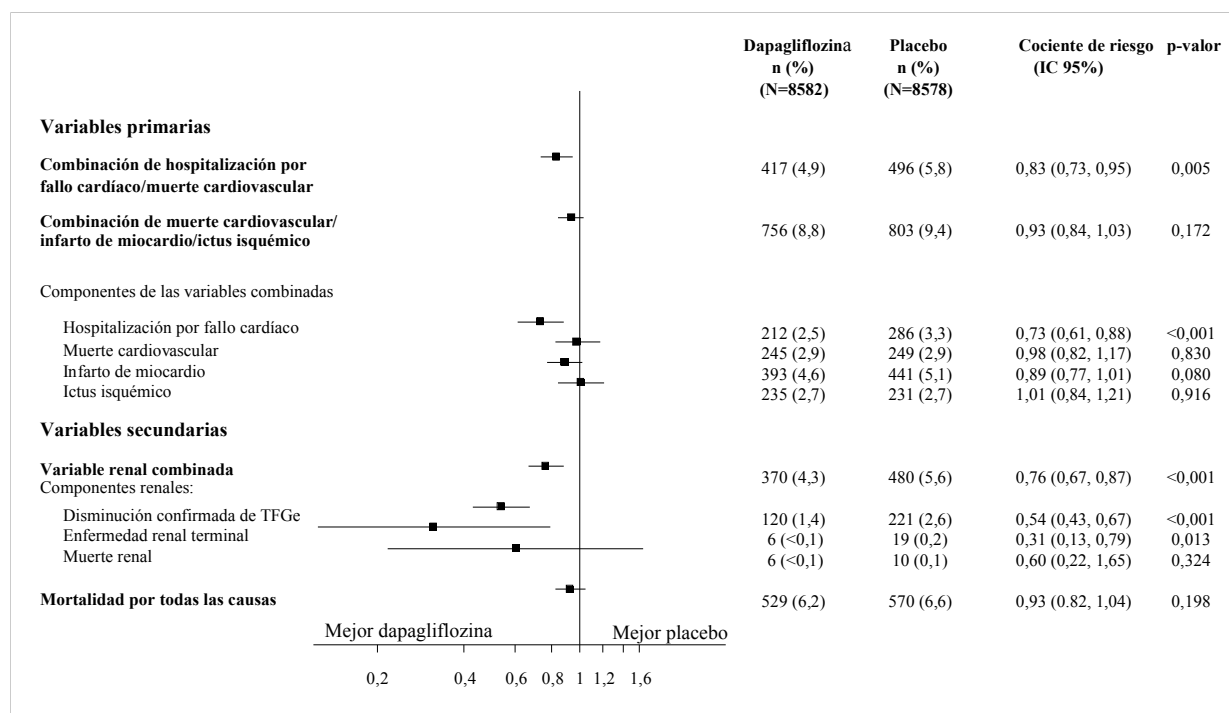


Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.

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 m² y/o enfermedad renal terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante de riñón, TFGe confirmada < 15 ml/min/1,73 m²) 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 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.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{τ} 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 $C_{\text{máx}}$ de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el $T_{\text{máx}}$ en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Edistride puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.

Sexo

Se ha calculado que el AUC_{ss} medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.

Raza

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

Peso corporal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

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

En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción

transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los 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 teratogénicos 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 Periodo 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 Alu/Alu

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 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/1/15/1052/006 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/007 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/008 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película
EU/1/12/1052/010 90 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

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

Fecha de la primera autorización: 9/noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Reino Unido

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Edistride 5 mg comprimidos

Diabetes tipo 1: Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

Diabetes tipo 2: Medicamento sujeto a prescripción médica.

Edistride 10 mg comprimidos

Diabetes tipo 2: Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de la nueva indicación en adultos para dapagliflozina, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 insuficientemente controlada como complemento a la insulina en pacientes con un IMC ≥ 27 kg/m², cuando la insulina sola no proporciona un control glucémico adecuado a pesar de un tratamiento insulínico óptimo, en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe llegar a un acuerdo sobre el contenido y formato de los materiales educativos, incluyendo los medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con las Autoridades Nacionales Competentes.

Los materiales educativos tienen como objetivo proporcionar una guía sobre cómo manejar el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes con diabetes tipo 1.

El TAC se asegurará que en cada Estado Miembro en el que se comercialice dapagliflozina para la diabetes tipo 1, todos los profesionales de la salud y pacientes/cuidadores que se espera que receten, dispensen o utilicen el medicamento, tengan acceso a:

- Guía para los Profesionales de la Salud incluyendo una lista de comprobación del prescriptor
- Guía del Paciente/Cuidador
- Tarjeta de Alerta del Paciente

La guía para los profesionales de la salud incluyendo la lista de comprobación del prescriptor debe incluir los siguientes elementos clave:

- Dapagliflozina no es un sustituto de la insulina (y no altera la sensibilidad a la insulina).
- El riesgo de CAD se ve aumentado con el tratamiento con dapagliflozina.
- Si se trata con dapagliflozina, los niveles de glucosa no reflejarán adecuadamente las necesidades de insulina, y podría ocurrir una CAD en pacientes tratados con dapagliflozina, incluso si los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Por lo tanto, la monitorización de la glucosa se debe complementar con la monitorización de cetonas.
- Los pacientes con CAD euglucémica pueden necesitar glucosa en adición al tratamiento estándar de la CAD y se debe interrumpir dapagliflozina si ocurre una CAD.
- Guía para el médico para valorar si el paciente es elegible para la prescripción de dapagliflozina, por ej. criterios de selección de pacientes incluyendo cumplimiento del tratamiento con insulina y los umbrales de insulina, beta hidroxibutirato (BHB) del paciente $< 0,6$ mmol/l o cetonas en orina $< 1+$, IMC ≥ 27 kg/m², ausencia de factores de riesgo de CAD.
- Guía para el médico para valorar si el paciente está preparado y comprometido para llevar a cabo autoanálisis de cetonas antes y durante el tratamiento.
- Resumen de las recomendaciones para pacientes, en particular relacionados con la medición de las cetonas en sangre y el manejo de los días de enfermedad.
- Para los usuarios de bombas: restringir la prescripción de dapagliflozina a pacientes experimentados en el uso de las bombas, con estrategias de resolución de problemas comunes cuando ocurren interrupciones en la administración de insulina en caso de fallo de la bomba.
- Aconsejar al paciente y valorar su cumplimiento de la monitorización de cetonas mientras se establece su valor inicial de cetonas 1 ó 2 semanas antes de iniciar el tratamiento y asegurar que el paciente:
 - Ha recibido instrucción/entrenamiento en la monitorización de cetonas y la interpretación/acciones en función de los resultados
 - Está dispuesto/capacitado para llevar a cabo la monitorización de cetonas según prescrito
 - Está informado adecuadamente sobre el manejo de días de enfermedad
- Asegurar que el paciente está en tratamiento óptimo de insulina antes del inicio del tratamiento con dapagliflozina.
- El tratamiento con dapagliflozina debe interrumpirse temporalmente antes de procedimientos quirúrgicos o en el caso de hospitalización por enfermedad aguda grave.

- Si la adición de dapagliflozina conduce a una marcada reducción de la necesidad de insulina, se debe considerar la interrupción de dapagliflozina para evitar el alto riesgo de CAD.

La guía del paciente/cuidador debe contener los siguientes elementos clave:

- Dapagliflozina no es un sustituto de la insulina.
- CAD puede ocurrir en pacientes tratados con dapagliflozina incluso cuando los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl), es decir, una explicación sobre el concepto de CAD euglucémica.
- Signos/síntomas de CAD – si no se maneja adecuadamente, la CAD puede ser grave y mortal.
- Cómo medir las cetonas, cómo interpretar los resultados y qué hacer en caso de hipercetonemia/CAD (contactar con un profesional sanitario inmediatamente si BHB >0,6 mmol/l con síntomas o si BHB >1,5 mmol/l con o sin síntomas).
- La reducción de la dosis de insulina durante el tratamiento únicamente se debe realizar cuando sea necesario prevenir la hipoglucemia y se debe realizar con precaución para evitar cetosis y CAD.
- No iniciar una restricción calórica o restricción de carbohidratos durante el tratamiento.

La tarjeta de alerta del paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- La Tarjeta de Alerta del Paciente se debe mostrar a cualquier profesional sanitario que se consulte.
- CAD puede ocurrir en pacientes tratados con dapagliflozina incluso si los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Signos/síntomas de CAD.
- Los pacientes con CAD euglucémica deben recibir glucosa, insulina y fluidos para CAD, se debe interrumpir dapagliflozina.
- Dapagliflozina se debe interrumpir temporalmente antes de procedimientos quirúrgicos u hospitalización por enfermedad aguda grave.
- Detalles de contacto del prescriptor de dapagliflozina y el “Nombre del paciente”.

• **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización:**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
PASS no intervencional: Para estimar la incidencia de CAD en usuarios de dapagliflozina con DMT1 tras la implementación de PMR en Europa, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio de cohortes observacional utilizando las fuentes de datos existentes en los países europeos en los que se vaya a lanzar para DMT1.	31/12/2026

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR 5 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30x1 comprimidos recubiertos con película
90x1 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1052/001 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/002 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/003 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/004 30 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película
EU/1/12/1052/005 90 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

edistride 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR 10 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30x1 comprimidos recubiertos con película
90x1 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1052/006 14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/007 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/008 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1052/009 30 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película
EU/1/12/1052/010 90 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

edistride 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS PRECORTADOS UNIDOSIS 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 5 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS PRECORTADOS UNIDOSIS 10 mg
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 10 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS CALENDARIO NO PRECORTADOS 5 mg
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 5 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS CALENDARIO NO PRECORTADOS 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 10 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película dapagliflozina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Edistride y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Edistride
3. Cómo tomar Edistride
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Edistride
6. Información adicional

1. Qué es Edistride y para qué se utiliza

Qué es Edistride

Edistride contiene el principio activo dapagliflozina. Pertenecce a un grupo de medicamentos que se denominan “antidiabéticos orales”.

- Estos son medicamentos que se toman por vía oral para la diabetes.
- Actúan reduciendo la cantidad de azúcar (glucosa) en su sangre.

Edistride se utiliza en pacientes adultos (de 18 años y mayores).

Para qué se utiliza Edistride

Edistride se utiliza para tratar tipos de diabetes llamadas:

- diabetes tipo 1 – si su cuerpo apenas produce insulina. Edistride solo se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 con sobrepeso u obesidad.
- diabetes tipo 2 – si su cuerpo no produce suficiente insulina o no es capaz de utilizar la insulina que produce de forma adecuada

En ambos tipos de diabetes, esto conduce a un nivel alto de azúcar en su sangre. Edistride actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo a través de la orina. Si tiene diabetes tipo 2, puede también ayudar a prevenir una enfermedad del corazón.

Edistride y otros medicamentos para la diabetes

Diabetes tipo 1:

- Edistride se utiliza si su diabetes tipo 1 no se puede controlar con insulina solo.
- Edistride se utiliza junto con insulina.

Diabetes tipo 2:

- Edistride se utiliza si su diabetes tipo 2 no se puede controlar con la dieta y el ejercicio.
- Su médico podría pedirle que tome Edistride:
 - solo - si no tolera la metformina.
 - junto con otros medicamentos para tratar la diabetes.

Es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Edistride

No tome Edistride:

- si es alérgico a la dapagliflozina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente:

- Si experimenta náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor o pérdida de peso rápida.
- Los síntomas anteriores pueden ser señal de “cetoacidosis diabética” – un problema grave, en ocasiones potencialmente mortal que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis.
- El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas en la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- Cuando está en tratamiento con Edistride, puede ocurrir una cetoacidosis diabética aun cuando su glucosa en sangre sea normal.
- El riesgo de tener una cetoacidosis diabética es diferente en los dos tipos de diabetes:
 - en la diabetes tipo 2 es rara.
 - en la diabetes tipo 1 el riesgo es mayor – esto es porque su cuerpo apenas produce insulina y la cetoacidosis diabética puede ocurrir con descensos repentinos de la dosis de insulina (tales como una inyección de insulina olvidada o problemas con su pluma o bomba de insulina).

Si tiene diabetes tipo 1:

- Hable con su médico sobre el riesgo de cetoacidosis diabética antes de empezar a tomar Edistride.
- Su médico le dirá cuándo puede necesitar medir las cetonas en sangre u orina y qué necesita hacer cuando los niveles de cetonas sean altos:
 - Una lectura de cetonas en sangre de 0,6 a 1,5 mmol/l (o lectura de cetonas en orina +) puede necesitar administrarse insulina adicional, beber agua y si la glucosa en sangre es normal o baja, podría necesitar comer carbohidratos. Mida sus niveles de cetonas de nuevo a las 2 horas. Busque consejo médico inmediatamente y deje de tomar Edistride si los niveles persisten y aparecen síntomas.
 - Con lecturas de cetonas mayores de 1,5 a 3,0 mmol/l (o lecturas de cetonas en orina ++) puede estar desarrollando una cetoacidosis diabética, busque consejo médico inmediatamente y deje de tomar Edistride. Puede necesitar administrarse insulina extra, beber agua y si su glucosa en sangre es normal o baja, puede necesitar comer carbohidratos. Mida sus niveles de cetona de nuevo a las 2 horas.
 - Con lecturas de cetonas mayores de 3,0 mmol/l (o lecturas de cetonas en orina +++) es probable que tenga una cetoacidosis diabética, acuda a urgencias sin dilación y deje de tomar Edistride. Puede necesitar administrarse insulina adicional, beber agua y si su glucosa en sangre es normal o baja, puede necesitar comer carbohidratos.

Si sospecha que tiene una cetoacidosis diabética, contacte con un médico o el hospital más cercano de inmediato y no tome este medicamento.

Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave,

incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

Contacte con un médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Edistride:

- si tiene algún problema de riñón - su médico podrá pedirle que tome otro fármaco.
- si tiene algún problema de hígado
- si está tomando medicamentos para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) o tiene antecedentes de presión arterial baja (hipotensión). Se incluye más información más adelante en “Toma de Edistride con otros medicamentos”.
- si tiene niveles muy altos de azúcar en sangre que pueden provocarle deshidratación (perder demasiado líquido del organismo). Los posibles signos de la deshidratación se enumeran al principio de la sección 4. Informe a su médico antes de empezar a tomar Edistride si presenta alguno de estos signos.
- si tiene o desarrolla náuseas (ganas de vomitar), vómitos o fiebre o no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar Edistride hasta que se recupere para prevenir deshidratación.
- si presenta infecciones urinarias a menudo.

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y siga cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica (o no está seguro), hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Edistride.

Funcionamiento de los riñones

Debe hacerse una revisión de los riñones antes de empezar a tomar y mientras esté en tratamiento con este medicamento.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa Edistride, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Edistride no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Toma de Edistride con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Especialmente informe a su médico:

- si está tomando un medicamento empleado para eliminar líquido del organismo (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar Edistride. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen al principio de la sección 4.
- si tiene diabetes tipo 2 y está tomando otros medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre, como insulina o un medicamento tipo “sulfonilurea”. Puede que su médico decida reducir la dosis de estos medicamentos para evitar que presente una bajada de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia).

Si está tomando Edistride para la diabetes tipo 1, es importante que siga usando insulina.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, solicite consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Debe dejar de tomar este medicamento si se queda embarazada, debido a que no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Consulte a su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Consulte a su médico si quiere dar o está dando el pecho antes de tomar este medicamento. No use Edistride durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Edistride ejerce una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

Tomar este medicamento con otros medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina, puede provocar niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), que puede provocar síntomas tales como temblor, sudoración y alteraciones de la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

No conduzca ni use herramientas ni máquinas si siente mareos mientras tome Edistride.

Edistride contiene lactosa

Edistride contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Edistride

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad debe tomar

Si está tomando Edistride para la diabetes tipo 2:

- La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg al día.
- Su médico puede empezar con una dosis de 5 mg si tiene un problema de hígado.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted.

Si está tomando Edistride para la diabetes tipo 1:

- La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg al día.

Cómo tomar este medicamento

- Trague el comprimido entero con medio vaso de agua.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- Puede tomar el comprimido a cualquier hora del día. Sin embargo, procure tomarlo a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Su médico puede recetarle Edistride junto con otro(s) medicamento(s) para reducir la cantidad de azúcar en su sangre. Recuerde tomar estos otro(s) medicamento(s) siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener los mejores resultados para su salud.

La dieta y el ejercicio puede ayudar a su cuerpo a utilizar mejor el azúcar en sangre. Es importante que cumpla cualquier dieta y programa de ejercicios que le recomiende su médico mientras toma Edistride.

Si toma más Edistride del que debe

Si toma más comprimidos de Edistride de los debidos, consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Edistride

Lo que debe hacer si olvidó tomar un comprimido, depende de cuánto tiempo falta hasta su siguiente dosis.

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis, tome una dosis de Edistride en cuanto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual.

- Si quedan menos de 12 horas hasta la dosis siguiente, sátese la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Edistride para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Edistride

No deje de tomar Edistride sin antes consultar a su médico. El azúcar en su sangre puede aumentar sin este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Edistride puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- **angioedema**, visto muy raramente (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Éstos son los signos de angioedema:

- hinchazón de la cara, lengua o garganta
- dificultades para tragar
- urticaria y problemas para respirar

- **cetoacidosis diabética**, esto es frecuente en pacientes con diabetes tipo 1 (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) y raro en pacientes con diabetes tipo 2 (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Éstos son los signos de cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 Advertencias y precauciones):

- aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- tener náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia y cansancio poco habituales
- olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.
- pérdida de peso rápida

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de azúcar en sangre. Su médico debe decidir si interrumpe de forma temporal o permanente su tratamiento con Edistride.

- **fascitis necrosante del perineo** o gangrena de Fournier, una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, vista muy raramente.

Deje de tomar Edistride y consulte a un médico inmediatamente si advierte alguno de estos efectos adversos graves:

- **pérdida excesiva de líquidos del organismo** (deshidratación), ocurre con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Estos son los signos de deshidratación:

- boca muy seca o pegajosa, sensación de sed intensa
- sensación intensa de somnolencia o cansancio
- micciones (orina) escasas o nulas
- latido cardíaco rápido.

- **infección del tracto urinario grave, ocurre frecuentemente** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Estos son los signos de una infección grave del tracto urinario:

- fiebre y/o escalofríos
- sensación de escozor al miccionar (orinar)
- dolor de espalda o en el costado.

Aunque no es muy frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

Contacte a su médico lo antes posible si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- disminución de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia) – cuando tome este medicamento junto con una sulfonilurea o insulina

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

- escalofríos, sudoración, sensación de gran ansiedad, latido cardíaco rápido
- sensación de hambre, dolor de cabeza, alteraciones de la visión
- cambio del estado de ánimo o sensación de confusión.

Su médico le explicará cómo tratar la disminución de los niveles de azúcar en sangre y qué hacer si sufre alguno de los signos anteriores.

Otros efectos adversos del tratamiento con Edistride:

Frecuentes

- infecciones genitales (candidiasis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picor y flujo u olor anormal)
- dolor de espalda
- mayor cantidad de orina de lo normal o necesidad de orinar más frecuentemente
- cambios en los niveles de colesterol o lípidos en la sangre (observado en los análisis).
- aumentos en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)
- disminuciones en el aclaramiento renal de creatinina (observado en los análisis) al inicio del tratamiento
- mareos
- erupción

Poco frecuentes

- sed
- estreñimiento
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- sequedad de boca
- disminución de peso
- aumentos en la creatinina (observado en los análisis de sangre) al inicio del tratamiento
- aumentos en la urea (observados en los análisis de sangre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Edistride

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster o el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Edistride

- El principio activo es dapagliflozina.
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Edistride 5 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460i), lactosa anhidra (ver sección 2 “Edistride contiene lactosa”), crospovidona (E1202), dióxido de silicio (E551), estearato de magnesio (E470b).
 - película de recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Edistride 5 mg son amarillos y redondos con un diámetro de 0,7 cm. Llevan “5” grabado en una cara y “1427” en la otra.

Edistride 5 mg comprimidos están disponibles en blísters de aluminio en tamaños de envase de 14, 28 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blísters calendario no precortados y en envases de 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Reino Unido

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana de Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 24573 00

Laboratorio Tau, S. A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Prospecto: información para el paciente

Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película dapagliflozina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Edistride y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Edistride
3. Cómo tomar Edistride
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Edistride
6. Información adicional

1. Qué es Edistride y para qué se utiliza

Qué es Edistride

Edistride contiene el principio activo dapagliflozina. Pertenecce a un grupo de medicamentos que se denominan “antidiabéticos orales”.

- Estos son medicamentos que se toman por vía oral para la diabetes.
- Actúan reduciendo la cantidad de azúcar (glucosa) en su sangre.

Edistride se utiliza en pacientes adultos (de 18 años y mayores).

Para qué se utiliza Edistride

Edistride se utiliza para tratar un tipo de diabetes llamada diabetes tipo 2 – en donde su cuerpo no produce suficiente insulina o no es capaz de utilizar la insulina que produce de forma adecuada. Esto conduce a un nivel alto de azúcar en su sangre. Edistride actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo a través de la orina. Puede también ayudar a prevenir una enfermedad del corazón.

Edistride y otros medicamentos para la diabetes

Edistride se utiliza si su diabetes no puede controlarse con otros medicamentos para la diabetes, la dieta y el ejercicio.

Su médico podría pedirle que tome Edistride:

- solo - si no tolera la metformina.
- junto con otros medicamentos para tratar la diabetes.

Es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Edistride

No tome Edistride:

- si es alérgico a la dapagliflozina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente:

- Si experimenta náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor o una pérdida de peso rápida.
- Los síntomas anteriores pueden ser señal de “cetoacidosis diabética” – un problema grave, en ocasiones potencialmente mortal que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis.
- El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas en la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- Cuando está siendo tratado con Edistride, puede ocurrir una cetoacidosis diabética aun cuando su glucosa en sangre sea normal.

Si sospecha que tiene una cetoacidosis diabética, contacte con un médico o el hospital más cercano de inmediato y no tome este medicamento.

Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

Contacte con un médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Edistride:

- Si tiene “diabetes tipo 1” – el tipo que aparece normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina.
- si tiene algún problema de riñón - su médico podrá pedirle que tome otro fármaco.
- si tiene algún problema de hígado – su médico puede empezar con una dosis menor.
- si está tomando medicamentos para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) o tiene antecedentes de presión arterial baja (hipotensión). Se incluye más información más adelante en “Toma de Edistride con otros medicamentos”.
- si tiene niveles muy altos de azúcar en sangre que pueden provocarle deshidratación (perder demasiado líquido del organismo). Los posibles signos de la deshidratación se enumeran al principio de la sección 4. Informe a su médico antes de empezar a tomar Edistride si presenta alguno de estos signos.
- si tiene o desarrolla náuseas (ganas de vomitar), vómitos o fiebre o no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar Edistride hasta que se recupere para prevenir deshidratación.
- si presenta infecciones urinarias a menudo.

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y siga cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica (o no está seguro), hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Edistride.

Funcionamiento de los riñones

Debe hacerse una revisión de los riñones antes de empezar a tomar y mientras esté en tratamiento con este medicamento.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa Edistride, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Edistride no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Toma de Edistride con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Especialmente informe a su médico:

- si está tomando un medicamento empleado para eliminar líquido del organismo (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar Edistride. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen al principio de la sección 4.
- si tiene diabetes tipo 2 y está tomando otros medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre, como insulina o un medicamento tipo “sulfonilurea”. Puede que su médico decida reducir la dosis de estos medicamentos para evitar que presente una bajada de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, solicite consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Debe dejar de tomar este medicamento si se queda embarazada, debido a que no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Consulte a su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Consulte a su médico si quiere dar o está dando el pecho antes de tomar este medicamento. No use Edistride durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Edistride ejerce una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

Tomar este medicamento con otros medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina, puede provocar niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), que puede provocar síntomas tales como temblor, sudoración y alteraciones de la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

No conduzca ni use herramientas ni máquinas si siente mareos mientras tome Edistride.

Edistride contiene lactosa

Edistride contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Edistride

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad debe tomar

Si está tomando Edistride para la diabetes tipo 2:

- La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg al día.
- Su médico puede empezar con una dosis de 5 mg si tiene un problema de hígado.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted.

Cómo tomar este medicamento

- Trague el comprimido entero con medio vaso de agua.

- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- Puede tomar el comprimido a cualquier hora del día. Sin embargo, procure tomarlo a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Su médico puede recetarle Edistride junto con otro(s) medicamento(s) para reducir la cantidad de azúcar en su sangre. Recuerde tomar estos otro(s) medicamento(s) siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener los mejores resultados para su salud.

La dieta y el ejercicio puede ayudar a su cuerpo a utilizar mejor el azúcar en sangre. Es importante que cumpla cualquier dieta y programa de ejercicios que le recomiende su médico mientras toma Edistride.

Si toma más Edistride del que debe

Si toma más comprimidos de Edistride de los debidos, consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Edistride

Lo que debe hacer si olvidó tomar un comprimido, depende de cuánto tiempo falta hasta su siguiente dosis.

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis, tome una dosis de Edistride en cuanto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si quedan menos de 12 horas hasta la dosis siguiente, sátese la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Edistride para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Edistride

No deje de tomar Edistride sin antes consultar a su médico. El azúcar en su sangre puede aumentar sin este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Edistride puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- **angioedema**, visto muy raramente (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Éstos son los signos de angioedema:

- hinchazón de la cara, lengua o garganta
- dificultades para tragar
- urticaria y problemas para respirar

- **cetoacidosis diabética**, esto es raro en pacientes con diabetes tipo 2 (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Éstos son los signos de cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 Advertencias y precauciones):

- aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- tener náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia y cansancio poco habituales

- olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.
- pérdida de peso rápida

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de azúcar en sangre. Su médico debe decidir si interrumpe de forma temporal o permanente su tratamiento con Edistride.

- **fascitis necrosante del perineo** o gangrena de Fournier, una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, vista muy raramente.

Deje de tomar Edistride y consulte a un médico inmediatamente si advierte alguno de estos efectos adversos graves:

- **pérdida excesiva de líquidos del organismo** (deshidratación), ocurre con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Estos son los signos de deshidratación:

- boca muy seca o pegajosa, sensación de sed intensa
- sensación intensa de somnolencia o cansancio
- micciones (orina) escasas o nulas
- latido cardíaco rápido.

- **infección del tracto urinario grave**, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Estos son los signos de una infección grave del tracto urinario:

- fiebre y/o escalofríos
- sensación de escozor al miccionar (orinar)
- dolor de espalda o en el costado.

Aunque no es muy frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

Contacte a su médico lo antes posible si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- disminución de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia) – cuando tome este medicamento junto con una sulfonilurea o insulina

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

- escalofríos, sudoración, sensación de gran ansiedad, latido cardíaco rápido
- sensación de hambre, dolor de cabeza, alteraciones de la visión
- cambio del estado de ánimo o sensación de confusión.

Su médico le explicará cómo tratar la disminución de los niveles de azúcar en sangre y qué hacer si sufre alguno de los signos anteriores.

Otros efectos adversos del tratamiento con Edistride:

Frecuentes

- infecciones genitales (candidiasis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picor y flujo u olor anormal)
- dolor de espalda
- mayor cantidad de orina de lo normal o necesidad de orinar más frecuentemente
- cambios en los niveles de colesterol o lípidos en la sangre (observado en los análisis).
- aumentos en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)
- disminuciones en el aclaramiento renal de creatinina (observado en los análisis) al inicio del tratamiento
- mareos
- erupción

Poco frecuentes

- sed
- estreñimiento
- despertares nocturnos por necesidad de orinar

- sequedad de boca
- disminución de peso
- aumento en la creatinina (observado en los análisis de sangre) al inicio del tratamiento
- aumento en la urea (observado en los análisis de sangre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Edistride

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster o el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Edistride

- El principio activo es dapagliflozina.
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Edistride 10 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460i), lactosa anhidra (ver sección 2 “Edistride contiene lactosa”), crospovidona (E1202), dióxido de silicio (E551), estearato de magnesio (E470b).
 - película de recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Edistride 10 mg son amarillos y con forma de rombo de 1,1 x 0,8 cm aproximadamente en diagonal. Llevan “10” grabado en una cara y “1428” en la otra.

Edistride 10 mg comprimidos están disponibles en blísters de aluminio en tamaños de envase de 14, 28 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blísters calendario no precortados y en envases de 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK10 2NA
Reino Unido

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana de Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 24573 00

Laboratorio Tau, S. A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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