

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Forxiga 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 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 de color amarillo, biconvexos, de 0,7 cm de diámetro, redondos, recubiertos con película, con “5” grabado en una cara y “1427” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Monoterapia

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

Tratamiento adicional en combinación

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Monoterapia y tratamiento adicional en combinación

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día en monoterapia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina. Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de Forxiga en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave

(pacientes con un aclaramiento de creatinina [CrCl] < 60 ml/min o una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

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

Insuficiencia hepática

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

Ancianos (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No se recomienda el uso de Forxiga en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min o TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal (ERT).

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

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de un CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m², debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

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

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

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles (ver sección 4.8).

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

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

Insuficiencia cardíaca

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

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

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

Aumento del hematocrito

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

Combinaciones no estudiadas

No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) ni análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

Análisis de orina

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina (ver secciones 4.2 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía 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.

Otras interacciones

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis conjunto pre-especificado de 12 estudios controlados con placebo, 1.193 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.393 tratados con placebo.

La incidencia global de acontecimientos adversos (tratamiento a corto plazo) en los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg fue similar a placebo. Pocos acontecimientos adversos provocaron la interrupción del tratamiento y estuvieron repartidos de forma equilibrada entre los grupos de estudio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que ocasionaron la suspensión del tratamiento en sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg fueron aumento de la creatinina sanguínea (0,4%), infecciones urinarias (0,3%), náuseas (0,2%), mareo (0,2%) y exantema (0,2%). Un sujeto tratado con dapagliflozina presentó un acontecimiento adverso hepático con diagnóstico de hepatitis inducida por medicamento y/o hepatitis autoinmune.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios controlados con placebo^a

Clasificación por órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{b,c} Infección del tracto urinario ^b	Prurito vulvovaginal
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Hiperhidrosis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^d	Nicturia
<i>Exploraciones complementarias</i>		Dislipidemia ^f Aumento del hematocrito ^g	Aumento de la creatinina sanguínea Aumento de la urea sanguínea

-
- ^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 La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 1,4% frente a -0,4%; colesterol HDL 5,5% frente a 3,8%; colesterol LDL 2,7% frente a -1,9%; triglicéridos -5,4% frente a -0,7%.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,15% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,40% con placebo.
- * Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en los sujetos tratados con placebo.
- ** 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 independientemente del tratamiento de rescate glucémico en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ($< 4\%$) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo. 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 se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0%) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1%).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más insulina (40,3%) que en el grupo de placebo más insulina (34,0%).

Depleción del volumen

Se notificaron reacciones relacionadas con depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 0,8% y 0,4%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en $< 0,2\%$ de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

Se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 4,8% y 0,9% 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 (9,7% y 3,4% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,3% frente al 3,7%, 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.

Hormona paratiroidea (PTH)

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

Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,47%) y placebo/comparador (1,35%), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto periodo de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios post-autorización.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 2,5% de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 1,1% de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,5% y 0,4% de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

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, Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas, código ATC: A10BX09

Mecanismo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K_i : 0,55 nM) del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2).

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado once ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 5.693 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia y la seguridad de Forxiga; 3.939 sujetos de estos estudios

recibieron tratamiento con dapagliflozina. Diez estudios tenían un periodo de tratamiento de 24 semanas de duración, 5 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 78 semanas (duración total del estudio de hasta 102 semanas) y un estudio fue de 52 semanas de duración. La duración media de la diabetes, osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta y un por ciento tenía insuficiencia renal leve y el 12% presentaba insuficiencia renal moderada. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los sujetos eran hombres, el 84% eran de raza blanca, el 10% de raza asiática, el 3% de raza negra y el 3% pertenecían a otros grupos raciales. El ochenta por ciento (80%) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 .

Control Glucémico

Monoterapia

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

En el periodo de extensión, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron hasta la Semana 102 (cambio medio ajustado del -0,63% y -0,18% 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	-0,66*	
(IC del 95%)	(-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	-0,97	
(IC del 95%)	(-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 en combinación

En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas, con control activo, se evaluó Forxiga como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente (HbA1c $> 6,5\%$ y $\leq 10\%$). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la Semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 3). Un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5%)

presentó al menos un episodio de hipoglucemia durante 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8%).

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

Parámetro	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)	
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 (IC del 95%)	-4,65* (-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 o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo (p < 0,0001; Tablas 4 y 5).

Basándose en el análisis de mediciones longitudinales repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del rescate, 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. Además, 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).

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 glimepirida

	Adición en combinación			
	Metformina ¹		Sulfonilurea (glimepirida ²)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N ^b	135	137	151	145
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7,92	8,11	8,07	8,15
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,84	-0,30	-0,82	-0,13
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,68* (-0,86; -0,51)	

Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7%				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9	31,7*	13,0
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	80,56	80,94
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,86	-0,89	-2,26	-0,72
Diferencia con respecto a placebo ^c	-1,97*		-1,54*	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,17; -0,92)	

¹ Metformina \geq 1,500 mg/día; ² glimepirida 4 mg/día

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

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

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

Tabla 5. Resultados 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 orales²	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales²
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% (%)	19,6**	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.

Glucemia en ayunas

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como adición a metformina, glimepirida o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (-1,64 a -1,20 mmol/l [-29,6 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,18 mmol/l [-6,0 a 3,3 mg/dl]). Este efecto se observó en la Semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la Semana 102.

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.

Peso corporal

Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glimepirida o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas. En los estudios a más largo plazo, en adición a metformina, estos efectos se mantuvieron durante 52 semanas (reducción de -4,65 kg frente a glipizida) y 102 semanas (reducción de -3,07 kg frente a placebo).

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

Presión arterial

En un análisis conjunto, pre-especificado de 12 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -4,4 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -2,1 mm Hg, frente a -0,9 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la Semana 24.

Seguridad cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de episodios cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, 36,6% de los sujetos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio y 70,0% tenía hipertensión. Los acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el primer episodio de uno de los criterios de valoración siguientes: muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio (IM) u hospitalización por angina inestable. La tasa de acontecimientos principales fue del 1,64% por paciente-año en los sujetos tratados con dapagliflozina y del 1,99% por paciente-año en los sujetos tratados con el comparador. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,82 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,58; 1,15) lo que indica que en este análisis, Forxiga no se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2. La muerte cardiovascular, IM e ictus se observaron con una razón de riesgos de 0,79 (95% IC: 0,54; 1,17).

Pacientes con insuficiencia renal

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

La eficacia de dapagliflozina también se evaluó por separado en un estudio específico de diabéticos con insuficiencia renal moderada (252 sujetos con TFGe media de 44 ml/min/1,73 m²). A las 24 semanas, el cambio medio de la HbA1c con respecto al valor inicial fue del -0,44% y -0,32% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente.

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).

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, Forxiga puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ($t_{1/2}$) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de

[¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes ancianos (≥ 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 anhidra

Crospovidona (E1201)

Dióxido de silicio (E551)

Estearato de magnesio (E572)

Película de recubrimiento

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 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

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

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 50 mg de lactosa anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Monoterapia

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

Tratamiento adicional en combinación

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Monoterapia y tratamiento adicional en combinación

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día en monoterapia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina. Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de Forxiga en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave

(pacientes con un aclaramiento de creatinina [CrCl] < 60 ml/min o una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

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

Insuficiencia hepática

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

Ancianos (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No se recomienda el uso de Forxiga en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min o TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal (ERT).

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

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de un CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m², debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

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

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

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles (ver sección 4.8).

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

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

Insuficiencia cardíaca

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

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

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

Aumento del hematocrito

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

Combinaciones no estudiadas

No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) ni análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

Análisis de orina

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina (ver secciones 4.2 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía 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.

Otras interacciones

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis conjunto pre-especificado de 12 estudios controlados con placebo, 1.193 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.393 tratados con placebo.

La incidencia global de acontecimientos adversos (tratamiento a corto plazo) en los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg fue similar a placebo. Pocos acontecimientos adversos provocaron la interrupción del tratamiento y estuvieron repartidos de forma equilibrada entre los grupos de estudio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que ocasionaron la suspensión del tratamiento en sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg fueron aumento de la creatinina sanguínea (0,4%), infecciones urinarias (0,3%), náuseas (0,2%), mareo (0,2%) y exantema (0,2%). Un sujeto tratado con dapagliflozina presentó un acontecimiento adverso hepático con diagnóstico de hepatitis inducida por medicamento y/o hepatitis autoinmune.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios controlados con placebo^a

Clasificación por órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{b,c} Infección del tracto urinario ^b	Prurito vulvovaginal
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Hiperhidrosis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^d	Nicturia
<i>Exploraciones complementarias</i>		Dislipidemia ^f Aumento del hematocrito ^g	Aumento de la creatinina sanguínea Aumento de la urea sanguínea

-
- ^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 La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 1,4% frente a -0,4%; colesterol HDL 5,5% frente a 3,8%; colesterol LDL 2,7% frente a -1,9%; triglicéridos -5,4% frente a -0,7%.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,15% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,40% con placebo.
- * Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en los sujetos tratados con placebo.
- ** 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 independientemente del tratamiento de rescate glucémico en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ($< 4\%$) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo. 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 se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0%) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1%).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más insulina (40,3%) que en el grupo de placebo más insulina (34,0%).

Depleción del volumen

Se notificaron reacciones relacionadas con depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 0,8% y 0,4%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en $< 0,2\%$ de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

Se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 4,8% y 0,9% 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 (9,7% y 3,4% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,3% frente al 3,7%, 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.

Hormona paratiroidea (PTH)

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

Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,47%) y placebo/comparador (1,35%), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto periodo de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios post-autorización.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 2,5% de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 1,1% de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,5% y 0,4% de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

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, Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas, código ATC: A10BX09

Mecanismo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K_i : 0,55 nM) del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2).

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado once ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 5.693 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia y la seguridad de Forxiga; 3.939 sujetos de estos estudios

recibieron tratamiento con dapagliflozina. Diez estudios tenían un periodo de tratamiento de 24 semanas de duración, 5 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 78 semanas (duración total del estudio de hasta 102 semanas) y un estudio fue de 52 semanas de duración. La duración media de la diabetes, osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta y un por ciento tenía insuficiencia renal leve y el 12% presentaba insuficiencia renal moderada. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los sujetos eran hombres, el 84% eran de raza blanca, el 10% de raza asiática, el 3% de raza negra y el 3% pertenecían a otros grupos raciales. El ochenta por ciento (80%) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 .

Control Glucémico

Monoterapia

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

En el periodo de extensión, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron hasta la Semana 102 (cambio medio ajustado del -0,63% y -0,18% 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	-0,66*	
(IC del 95%)	(-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	-0,97	
(IC del 95%)	(-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 en combinación

En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas, con control activo, se evaluó Forxiga como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente (HbA1c $> 6,5\%$ y $\leq 10\%$). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la Semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 3). Un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5%)

presentó al menos un episodio de hipoglucemia durante 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8%).

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

Parámetro	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)	
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 (IC del 95%)	-4,65* (-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 o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo (p < 0,0001; Tablas 4 y 5).

Basándose en el análisis de mediciones longitudinales repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del rescate, 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. Además, 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).

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 glimepirida

	Adición en combinación			
	Metformina ¹		Sulfonilurea (glimepirida ²)	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	135	137	151	145
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7,92	8,11	8,07	8,15
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,84	-0,30	-0,82	-0,13
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,68* (-0,86; -0,51)	

Sujetos (%) que lograron:				
HbA1c < 7%				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9	31,7*	13,0
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	80,56	80,94
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,86	-0,89	-2,26	-0,72
Diferencia con respecto a placebo ^c	-1,97*		-1,54*	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,17; -0,92)	

¹ Metformina \geq 1,500 mg/día; ² glimepirida 4 mg/día

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

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

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

Tabla 5. Resultados 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 orales²	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales²
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% (%)	19,6**	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.

Glucemia en ayunas

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como adición a metformina, glimepirida o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (-1,64 a -1,20 mmol/l [-29,6 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,18 mmol/l [-6,0 a 3,3 mg/dl]). Este efecto se observó en la Semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la Semana 102.

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.

Peso corporal

Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glimepirida o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas. En los estudios a más largo plazo, en adición a metformina, estos efectos se mantuvieron durante 52 semanas (reducción de -4,65 kg frente a glipizida) y 102 semanas (reducción de -3,07 kg frente a placebo).

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

Presión arterial

En un análisis conjunto, pre-especificado de 12 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -4,4 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -2,1 mm Hg, frente a -0,9 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la Semana 24.

Seguridad cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de episodios cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, 36,6% de los sujetos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio y 70,0% tenía hipertensión. Los acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el primer episodio de uno de los criterios de valoración siguientes: muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio (IM) u hospitalización por angina inestable. La tasa de acontecimientos principales fue del 1,64% por paciente-año en los sujetos tratados con dapagliflozina y del 1,99% por paciente-año en los sujetos tratados con el comparador. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,82 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,58; 1,15) lo que indica que en este análisis, Forxiga no se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2. La muerte cardiovascular, IM e ictus se observaron con una razón de riesgos de 0,79 (95% IC: 0,54; 1,17).

Pacientes con insuficiencia renal

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

La eficacia de dapagliflozina también se evaluó por separado en un estudio específico de diabéticos con insuficiencia renal moderada (252 sujetos con TFGe media de 44 ml/min/1,73 m²). A las 24 semanas, el cambio medio de la HbA1c con respecto al valor inicial fue del -0,44% y -0,32% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente.

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).

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, Forxiga puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ($t_{1/2}$) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de

[¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes ancianos (≥ 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 anhidra

Crospovidona (E1201)

Dióxido de silicio (E551)

Estearato de magnesio (E572)

Película de recubrimiento

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 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

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

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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 RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
 - Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
 - A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
-
- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Forxiga 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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Forxiga 5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Forxiga 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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Forxiga 10 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS PRECORTADOS UNIDOSIS 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Forxiga 5 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

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

Forxiga 10 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

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

Forxiga 5 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

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

Forxiga 10 mg comprimidos
dapagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

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

Forxiga 5 mg comprimidos recubiertos con película Forxiga 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.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Forxiga y para qué se utiliza

Forxiga contiene el principio activo dapagliflozina. Pertenece 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.

Forxiga se utiliza para tratar un tipo de diabetes llamada “diabetes mellitus tipo 2” en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores). La “diabetes mellitus tipo 2” es el tipo de diabetes que normalmente aparece cuando se es mayor. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas no produce suficiente insulina o su cuerpo no es capaz de utilizar la insulina que produce de forma adecuada. Esto conduce a un nivel alto de azúcar en su sangre. Forxiga actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo a través de la orina.

- Forxiga 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 Forxiga solo si es intolerante a la metformina o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes. Puede tratarse de otro medicamento administrado por vía oral y/o puede ser insulina administrada por inyección.

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 Forxiga

No tome Forxiga:

- 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 a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Forxiga:

- si tiene “diabetes tipo 1”, - el tipo que aparece normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina.
- si presenta un aumento de la concentración de “cuerpos cetónicos” en orina o sangre, detectado en análisis. Este es un signo de “cetoacidosis diabética” - un problema que ocurre con la diabetes cuyos signos incluyen una rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos, olor dulzón del aliento, sabor dulce o metálico en la boca o un olor diferente de la orina o sudor.
- 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 tiene antecedentes de enfermedad cardíaca grave o si ha tenido un ictus.
- 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 Forxiga con otros medicamentos**.
- si tiene niveles muy altos de glucosa en sangre que pueden provocar deshidratación (perder demasiado líquido del organismo). Los posibles signos de la deshidratación se enumeran al principio de la sección 4 “Posibles efectos adversos”. Informe a su médico antes de empezar a tomar Forxiga 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 Forxiga hasta que se recupere para prevenir deshidratación.
- si presenta infecciones urinarias a menudo.
- si tiene 75 años de edad o más, no debe empezar a tomar Forxiga.
- si está tomando otro medicamento para la diabetes que contenga “pioglitazona”, no debe iniciar el tratamiento con Forxiga.
- si presenta un aumento de la cantidad de glóbulos rojos en sangre, observado en los análisis.

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

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 Forxiga, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Forxiga 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 Forxiga 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 Forxiga. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen al principio de la sección 4 “Posibles efectos adversos”.
- si 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 Forxiga durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Forxiga 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 Forxiga.

Forxiga contiene lactosa

Forxiga contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Forxiga

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

- 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 Forxiga junto con otro medicamento para reducir la cantidad de azúcar en su sangre. Éste puede ser un medicamento por vía oral o insulina administrada por inyección. Recuerde tomar este otro medicamento siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener los mejores resultados para su salud.

Dieta y ejercicio

Para controlar su diabetes deberá continuar con la dieta y el ejercicio, incluso cuando tome este fármaco. Por eso es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y ejercicio de su médico, farmacéutico o enfermero. En particular, si está siguiendo una dieta de control de peso para diabéticos, continúe con ella mientras esté tomando Forxiga.

Si toma más Forxiga del que debe

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

Si olvidó tomar Forxiga

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 Forxiga 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 Forxiga para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Forxiga

No deje de tomar Forxiga 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, Forxiga puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Forxiga 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.

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.

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 secundarios del tratamiento con Forxiga:

Frecuentes (pueden afectar al menos a 1 de cada 10 personas)

- infecciones por hongos (candidiasis) del pene o la vagina
- 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).
- cambios en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)

Poco frecuentes (pueden afectar al menos a 1 de cada 100 personas)

- sangrado, flujo, picor u olor vaginal anormales
- sed
- estreñimiento

- sudoración excesiva
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- cambios en los análisis de sangre (por ejemplo, creatinina o urea)

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Forxiga

- 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 Forxiga

- El principio activo es dapagliflozina.
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Forxiga 5 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Forxiga 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 “Forxiga contiene lactosa”), crospovidona (E1201), 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 Forxiga 5 mg son amarillos y redondos con un diámetro de 0,7 cm. Llevan “5” grabado en una cara y “1427” en la otra.
- Los comprimidos recubiertos con película de Forxiga 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.

Forxiga 5 mg comprimidos y Forxiga 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 unidos.

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

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road

Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

Bristol-Myers Squibb BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42 0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 371 6750 21 85

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

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>.