



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA

Una alternativa más, con tendencia a presentar infecciones genitales y urinarias

Nombre comercial y presentaciones:

▼ XIGDUO® (Astra Zeneca)

5/850 mg, 56 comprimidos recubiertos con película (55,95 €)

5/1.000 mg, 56 comprimidos recubiertos con película (55,95 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Abril 2015

Fecha de evaluación: Agosto 2015

Procedimiento de autorización: Centralizado

La asociación a dosis fija de dapagliflozina (5 mg) y metformina (850 mg o 1.000 mg) ha sido aprobada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos.

No existe nueva evidencia que aporte información adicional relevante sobre la eficacia y seguridad ya conocida de dapagliflozina, que ha sido considerada que no supone un avance terapéutico.

En términos de eficacia, en el único ensayo comparativo de terapia doble, dapagliflozina/metformina resultó no-inferior a glipizida+metformina en la reducción de HbA_{1c}.

Respecto a seguridad, presenta una baja incidencia de hipoglucemias graves, un aumento de frecuencia de infecciones urinarias y genitales y de efectos relacionados con la depleción de volumen. No se conoce su seguridad a largo plazo ni sus efectos sobre la función renal.

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética que requirieron hospitalización en pacientes que se encontraban en tratamiento con gliflozinas. Por ello, la AEMPS ha emitido una nota de seguridad recordando la necesidad de vigilar la aparición de este efecto adverso.

Dada la falta de evidencia sobre la eficacia y seguridad de dapagliflozina/metformina y la incertidumbre de su perfil de seguridad a largo plazo y su seguridad condicionada al mantenimiento de la función renal, la asociación no supone un avance terapéutico en el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA⁷

Tratamiento de adultos ≥ 18 años con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), asociado a modificaciones en la dieta y a ejercicio físico, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones:

- Pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.
- En combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos.
- En pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de dapagliflozina+metformina en comprimidos separados.

Han sido autorizadas dos presentaciones: comprimidos recubiertos 5/850 mg y 5/1.000 mg de dapagliflozina y metformina, respectivamente. La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día, tomado con alimentos.

Contraindicada⁷ en: cetoacidosis diabética, pre-coma diabético; insuficiencia renal moderada y grave (ClCr <60 ml/min); cuadros agudos que puedan alterar la función renal (deshidratación, infección grave, shock); enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock); insuficiencia hepática; intoxicación etílica aguda, alcoholismo.

EFICACIA CLÍNICA

Los datos de eficacia proceden de 6 ensayos clínicos aleatorizados en fase III a doble ciego, 5 de ellos controlados con placebo y 1 controlado con glipizida¹⁰, realizados con dapagliflozina y metformina administrados de forma simultánea, pero en comprimidos separados. No se han realizado estudios de eficacia con la combinación a dosis fijas; ni tampoco estudios comparativos frente a gliptinas en combinación con metformina.

La variable principal de eficacia en 5 de los estudios fue la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} con respecto a los niveles basales (media: 7,16-8,16%). En el estudio principal, tras 16 semanas de tratamiento, se consiguieron reducciones estadísticamente significativas de HbA_{1c} para todas las dosis de dapagliflozina frente a placebo, lo que apoya la posología propuesta (5 mg/2 veces al día) para la combinación a dosis fijas¹⁰.

En el ensayo comparativo de 52 semanas, dapagliflozina+metformina fue no inferior a glipizida+metformina, siendo la reducción de HbA_{1c} en ambos grupos de -0,52%, sin diferencias entre ellos¹⁰.

En un ensayo de terapia triple, dapagliflozina 10 mg + sitagliptina + metformina redujo de forma modesta la HbA_{1c} (-0,40%) frente a sitagliptina+metformina. En el análisis post-hoc del ensayo de dapagliflozina+insulina con o sin otros antidiabéticos orales, en el subgrupo de pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg+insulina+metformina, la reducción media de la HbA_{1c} frente a placebo+insulina+metformina fue de -0,60%¹⁰.

SEGURIDAD

En el ensayo principal, los **efectos adversos** más comunes tras la administración de 5 mg dapagliflozina dos veces al día + metformina a las 16 semanas fueron: descenso del aclaramiento renal (3% vs. 4% con placebo), dolor de espalda (3% vs. 2%), candidiasis vulvovaginal (3% vs. 0%), aumento de la creatinina quinasa (3% vs. 1%), infecciones del tracto respiratorio superior (2% vs. 1%), infecciones del tracto urinario (2% vs. 1%) y faringitis (2% vs. 0%).

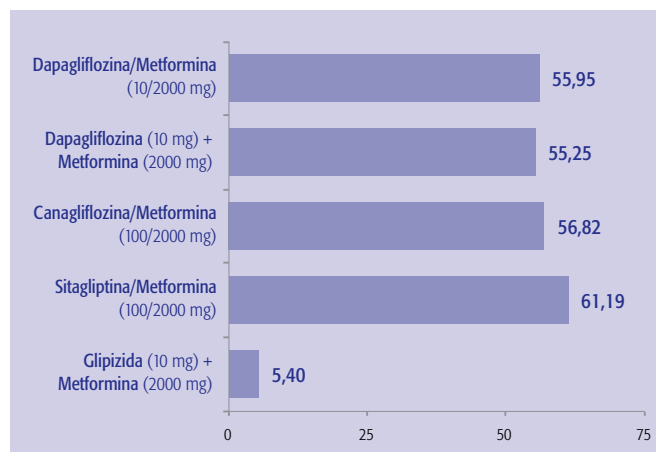
La incidencia de **hipoglucemias** fue baja y similar (3,6 vs. 5,2%) en los estudios en los que se usó dapagliflozina/metformina, sin que ningún paciente abandonase el tratamiento ni se notificasen episodios graves de hipoglucemia. Al asociar dapagliflozina/ metformina con insulina, la incidencia de hipoglucemia fue más elevada (54,6%-62,9%) que con placebo (42,6%)¹⁰.

Una reciente nota informativa de la AEMPS advierte del riesgo de **cetoacidosis diabética** grave asociada al uso de los gliptinas, como la dapagliflozina, y la necesidad de vigilar la aparición de este efecto adverso.

Debe tenerse precaución en **pacientes de edad avanzada** (no recomendado iniciar tratamiento ≥ 75 años) o en situaciones que conlleven **riesgo de depleción del volumen**. En pacientes con alto riesgo cardiovascular y en tratamiento con diuréticos del asa y/o antihipertensivos puede estar incrementado el riesgo de evento cardiovascular al comenzar el tratamiento con dapagliflozina. Una

mayor proporción de pacientes desarrollaron insuficiencia renal durante el tratamiento en el grupo de dapagliflozina.

COSTE (€)/ 28 DÍAS



Botplus, febrero 2016

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabitación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado, metformina en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento; en caso de intolerancia o contraindicación a metformina las guías de práctica clínica recomiendan las sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida) como alternativa de elección. Cuando la monoterapia, a dosis óptima y con adherencia adecuada, es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia, las guías proponen la terapia doble con metformina y sulfonilureas; y, en caso de intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilureas puede seleccionarse como alternativa, según las características de cada paciente: metiglinidas, pioglitazona, gliptinas y gliptinas. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia oral constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización.

En términos de eficacia, la combinación dapagliflozina/metformina resultó no-inferior a glipizida+metformina en la reducción de HbA_{1c}. No hay más comparaciones en doble terapia. Respecto a la seguridad, la principal limitación de uso es la función renal, por lo que el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) señala que dapagliflozina/metformina puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con filtración glomerular >60 mg/min que no presenten enfermedades que puedan causar hipoxia tisular, cuando: exista contraindicación o intolerancia a sulfonilureas, o en combinación a sulfonilureas cuando otros tratamientos disponibles, incluyendo la insulinización, no se consideran adecuados. Presenta una baja incidencia de hipoglucemias, pero una frecuencia elevada de infecciones genitales y urinarias, riesgo de cetoacidosis diabética grave y efectos relacionados con la reducción de volumen. Se desconocen sus efectos sobre la función renal y seguridad a largo plazo.

Dada la falta de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fijas de dapagliflozina/metformina y la incertidumbre de su perfil de seguridad a largo plazo y su seguridad condicionada al mantenimiento de la función renal, la asociación no supone un avance terapéutico en el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2, ya que no parece aportar ventajas frente a alternativas terapéuticas ya disponibles y con mayor experiencia de uso.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DAPAGLIFLOZINA_MET/V2/10032016 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA

Beste aukera bat, infekzio genitalak eta gernu-aparatuko infekzioak sortzeko joera duena

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

▼ XIGDUO® (Astra Zeneca)

5/850 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (55,95 €)

5/1.000 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (55,95 €)

Medikamentua emateko baldintzak: Medikuen errezetarekin

Merkaturatze-data: 2015eko apirila

Ebaluazio-data: 2015eko abuztua

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Dapagliflozinaren (5 mg) eta metforminaren (850 mg edo 1.000 mg) dosi finkoa elkartzea onartu egin da, 2 tipoko diabetes mellitus daukaten pazienteen tratamendurako, baldin eta monoterapiaren metforminaren gehieneko dosiaz behar bezala kontrolatuta ez dauden helduak badira, edo beste hipogluzemiantze batzuekin, insulinarekin ere bai, konbinatuta, metforminaz eta medikamentu horiez kontrolatu gabeko gaixoak badira.

Ez dago dapagliflozinaren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko informaziorik ematen duen ebidentziarik, ez orain arte ezagutzen zenaz gain behintzat, eta aztertu da ez dela aurrerapen terapeutiko bat izan.

Eraginkortasunari dagokionez, dapagliflozina/metformina terapia bikoitzaren konparaziozko entsegu bakarrean, HbA_{1c} murrizten glipizida+metformina baino okerragoa ez zela egiaztatu zen.

Segurtasunari dagokionez, hipogluzemia larriak izateko intzidentzia baxua du, gernu-aparatuko infekzioak eta infekzio genitalak izateko joera handitzen du, bai eta bolumen-deplezioarekin lotutako eraginena ere. Epe luzera zer segurtasun izan dezakeen ez da ezagutzen, ez eta giltzurrun-funtzioan zer ondorio eragin ditzakeen ere.

Zetoazidosi diabetikoaren kasu larrien berri eman da, eta gliflozinez tratatzen ari ziren gaixoak ospitaleratzea eragin zuten. Horretarako, Botiken eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak segurtasun-ohar bat eman du, kontrako eragin hori ager daitekeela zaintzea beharrezkoa dela oroitaraziz.

Dapagliflozina/metforminaren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko ebidentziarik ez dagoenez, eta epe luzera segurtasun-profil ezegonkorra duenez, eta gernu-aparatuko funtzioari eustek segurtasuna baldintzatzen duenez, elkartze hori ez da aurrerapen terapeutiko bat izan 2 tipoko diabetes mellitusaren banakako tratamenduan.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa atara da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Kalifikazioa batera esleitu dute Andaluziako, Kataluniako eta EAeko CENMek. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

EGOKIESPENA ETA POSOLOGIA⁷

2 tipoko diabetes mellitus (DMT2) duten 18 urtetik gorako helduen tratamendua, dietan eta ariketa fisikoan aldaketak egitearekin lotuta, egoera hauetan kontrol gluzemikoa hobetzeko:

- Monoterapien metforminaren gehieneko dosiaz egoki kontrolatu gabeko gaixoak.
- Beste hipogluzemiante batzuekin, intsulinarekin ere, konbinatuta, metforminaz eta medikamentu horiez egoki kontrolatu gabeko gaixoak.
- Dapagliflozina+metformina konprimatu banatan konbinatuta hartzen ari diren gaixoak.

Bi modutan saltzea baimendu da: dapaglozina eta metforminaren 8/850 mg eta 5/1.000 mg-ko konprimatu estaliak, hurrenez hurren. Gomendatutako dosia pilula bat da, egunean bitan, janariarekin batera.

Kontraindikazioak⁷: zetoazidosi diabetikoa, koma diabetiko aurrekoa; giltzurrunetako gutxiegitasun neurritzko edo larria (kreatinina-argitza < 60 ml/min); giltzurrunetako funtzioa nahas dezaketen sintoma akutak (deshidratazioa, infekzio larriak, shocka), ehunetako hipoxia eragin dezaketen gaixotasun akutua edo kronikoak (bihotzeko gutxiegitasuna, arnasketarena, miokardio-infartua azkenaldian, shocka); gibelego gutxiegitasuna; intoxikazio etiliko akutua eta alkoholismoa.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Eraginkortasun-datuak III fasean ausaz egindako itsu bikoitzeko 6 saiakuntzatatik atera dira. Saiakuntza horietako 5 plazeboz kontrolatu zen, eta bestea glipizidaz¹⁰. Saiakuntzak dapagliflozina eta metformina aldi berean baina bakoitza konprimatu batean emanez egin ziren. Ez da eraginkortasun-azterketarik egin dosi finkoen konbinazioarekin, eta ez da gliptinaren eta metforminaren konbinazioarekin konparaziozko analisirik egin.

5 azterketatan eraginkortasun-aldagai nagusia HbA_{1c}-ren plasma-mailak maila basalekiko jaitea izan zen (batez bestekoa: % 7,16-8,16). Azterketa nagusian, 16 asteko tratamenduaren ondoren, estatistikoki HbA_{1c}-ren jaitsiera nabarmenak lortu ziren, dapagliflozina dosi guztientzat plazeboaren aurka; horrek dosi finkoen¹⁰ elkartzearako proposatutako posologia (5 mg/egunean 2 aldiz) sendotzen du.

52 asteko konparaziozko saiakuntzan, dapagliflozina+metformina konbinazioa ez zen baxuagoa izan glipizida+metformina konbinazioa baino, eta bi taldeetan HbA_{1c}-ren murrizketa -% 0,52koa izan zen, bien artean alderik izan gabe¹⁰.

Terapia hirukoitzeko saiakuntza batean, dapagliflozina 10 mg + sitagliptina + metformina konbinazioak nahiko apal jaitsi zuen HbA_{1c} (-% 0,40) sitagliptina+metformina konbinazioarekin alderatuta. Dapagliflozina+intsulina konbinazioarekin egindako saiakuntzaren, diabetesaren aurkako ahozko beste medikamentu batzuekin edo gabe egindakoaren, post-hoc analisian, dapagliflozina 10 mg+intsulina+metformina konbinazioa hartu zuten gaixoei HbA_{1c} batez bestean -% 0,60¹⁰ jaitsi zitzairen, plazeboa+intsulina+metformina konbinazioa hartu zutenekin alderatuta.

SEGURTASUNA

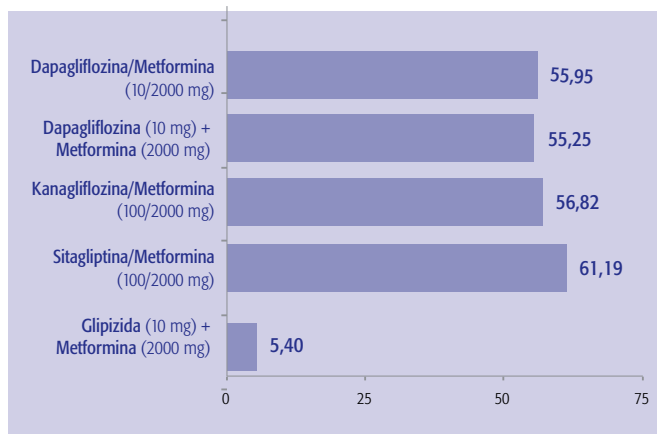
Saiakuntza nagusian, egunean bitan 5 mg dapagliflozina eman ondoren, 16 astetara **ondorio kaltegarri ohikoenak** hauek izan ziren: giltzurrunetako argitzearen jaitsiera (% 3 vs. % 4% plazeboarekin), bizkarreko mina (% 3 vs. % 2), kandidiasis bulbobaginala (% 3 vs. % 0), kreatinina kinasaren igoera (% 3 vs. % 1), goiko aire-bideetako infekzioak (% 2 vs. % 1), gernubideko infekzioak (% 2 vs. % 1) eta faringitisa (% 2 vs. % 0).

Hipogluzemien intzidentzia baxua eta antzekoa izan zen (% 3,6 vs. % 5,2) dapagliflozina/metformina erabili zen azterlanetan, eta gaixo bakar batek ere ez zuen tratamendua utzi eta ez zen hipogluzemiako kasu larriak jakinarazi. Dapagliflozina/metformina intsulinarekin elkartzean, hipogluzemia-intzidentzia altuagoa izan zen (% 54,6- % 62,9) plazeboarekin baino (% 42,6)¹⁰.

Duela gutxi Botiken eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak informazio-ohar bat argitaratu zuen, eta haren bidez, gliflozinak, hala nola dapagliflozina, erabiltzen badira **zetoazidosi diabetikoa** larria izateko arriskua egon daitekeela eta eragin kaltegarri hori agertzen den zaindu behar dela jakinarazi zuen.

Kontuz ibili behar da **adineko gaixoekin** (ez da komenigarria 75 urtetik gorakoei tratamendu hori ematea) edo bolumen-deplezioko arriskua izan dezaketen egoeretan. Arrisku kardiobaskular handiko gaixoengan eta lakioko diuretikoen eta/edo antihipertentsiboekin tratamenduak daudenengan, gertaera kardiobaskular bat izateko arriskua areagotu daiteke dapagliflozinaekin tratamendua has-tean. Dapagliflozina taldean, tratamenduan, gaixo-ehuneko handiagoa garatu zuen giltzurrunetako gutxiegitasuna.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) / 28 EGUN



Botplus, 2016ko otsaila.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Neuri ez-farmakologikoen bidez (dieta, pisua kontrolatzea, ariketa eta tabakoa uztea), kontrol gluzemiko egokia lortzen ez bada, lehen tratamendu-aukera monoterapien metformina ematea da. Metforminari intolerantzia bazaio edo ezin bada hartu, praktika klinikoko eskuliburuek sulfonilureak (gliklazida, glimepirida edo glipizida) gomendatzen dituzte alternatiba gisa. Monoterapia dosi optimoetan eta atxikidura egokiarekin, ez da nahikoa gluzemiako helburuak lortzeko, metformina eta sulfonilurea bidezko terapia bikoitza proposatzen dute eskuliburuek. Metforminari edo sulfonilureei intolerantzia bazaie edo ezin badira hartu, gaixoaren ezaugarrien arabera, beste alternatiba hauetako bat har daiteke: metiglinidak, pioglitazonak, gliptinak eta gliflozinak. Terapia bikoitza hartu arren, kontrol gluzemikoa ez bada ona, insulina hartzen hastea gomendatzen da. Intsulinizatzeako arazoak dituzten gaixoengan, ahozko terapia hirukoitza da alternatiba.

Eraginkortasunari dagokionez, dapagliflozina/metformina konbinazioa ez zen okerragoa izan glipizida+metformina konbinazioa baino HbA_{1c} murrizten. Ez dago alderaketarik terapia bikoitzean. Segurtasunari dagokionez, erabilera-muga nagusia giltzurrunetako funtzioa da. Hori dela eta, Posizionamendu Terapeutikoko Txostenean adierazten da dapagliflozina/metformina tratamendu posible bat izan daitekeela hipoxia tislarra eragin dezaketen gaixotasunak ez duten eta >60 mg/min filtrazio glomerularra duten gaixoentzat, baldin eta: sulfonilureak ezin badituzte hartu edo intolerantzia badiete, edo sulfonilureak beste tratamendu batzuekin, intsulinizazioarekin ere bai, konbinatuta, egokitzat jotzen ez direnean. Hipogluzemia-intzidentzia baxua du, baina infekzio genitalak eta gernu-aparatuko infekzioak maiztasun handiz, zetoazidosi diabetiko larria izateko arriskua eta bolumen-murriztapenarekin lotutako eraginak. Ez dakite zer ondorio dituen giltzurrunetako funtzioan eta segurtasunean epe luzera.

Dapagliflozina/metformina konbinazioaren dosi finkoen eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko ebidentziarik ez dagoenez, eta epe luzera segurtasun-profil ezegonkorra duenez, eta giltzurrunetako funtzioari eustek segurtasuna baldintzatzen duenez, elkartze hori ez da aurrerapen terapeutiko bat izan 2 tipoko diabetes mellitusaren banakako tratamenduan, ez baitirudi abantailarik duenik jada eskuragarri dauden eta aurretik luzaroan erabili diren beste aukera terapeutiko batzuekin alderatuta.

Erreferentzia bibliografiko guztiak DAPAGLIFLOZINA_MET/V2/10032016 DAPAGLIFLOZINA/METFORMINAREN EBALUAZIO TXOSTENEAN daude, helbide honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>