

DAPAGLIFLOZINA

Martínez Camacho M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle. Toledo
García Marco D. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo

Dapagliflozina es un agente hipoglucemiante indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos. Posee un mecanismo de acción innovador, inhibiendo la reabsorción tubular activa de la glucosa filtrada procedente de la sangre y potenciando la eliminación de glucosa por vía renal. Tiene un efecto beneficioso sobre el peso, riesgo potencial de infecciones genitourinarias y dudas sobre riesgo de determinados tipos de cáncer^{1,2}.

INDICACIONES

En adultos mayores de 18 años de edad 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 con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado².

Su **financiación** por el Sistema Nacional de Salud se restringe a pacientes adultos de 18 años de edad o mayores, con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, en caso de intolerancia o contraindicación a sulfonilureas.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Cuando 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 hipoglucemia².

Los comprimidos deben tragarse enteros a cualquier hora del día, con o sin alimentos².

- **Insuficiencia renal:** No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Ya que su eficacia depende de la función renal **no se recomienda su uso** en insuficiencia renal de moderada a grave².

- **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 mg².

Debido a la experiencia terapéutica limitada en **pacientes de 75 años** o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). 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 se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA

• **En Monoterapia:** frente a placebo la reducción de la hemoglobina glicosilada fue mayor en el grupo de dapagliflozina.

- Estudio randomizado fase 3, doble ciego frente a placebo: 559 pacientes con diabetes tipo 2 y no tratados previamente, asignados al azar a tomar 2,5, 5 ó 10 mg de dapagliflozina o un placebo. A las 24 semanas, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se había reducido en un 0,58-0,89% en los grupos de dapagliflozina y un 0,23% en el grupo placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa para 5 mg y 10 mg de dapagliflozina³, si bien presentaron más infecciones urinarias.

- Estudio randomizado fase 3, doble ciego frente a placebo en 282 pacientes, con dosis de 1, 2,5 y 5 mg al día. A las 24 semanas la reducción de HbA1c en todas las dosis fue significativamente mayor que placebo⁴.

• **Con Metformina u otros antidiabéticos:** La terapia combinada mejora el control de la diabetes, si bien, usando la dapagliflozina hay, en general, un incremento de las infecciones genitourinarias.

- Estudio randomizado fase 3, grupos paralelos, multicéntrico, doble ciego frente a placebo, en 546 pacientes con dosis de 2,5, 5 y 10 mg al día. Los pacientes continuaron recibiendo la dosis de metformina que tomaban antes de entrar en el estudio. A las 24 semanas la reducción de HbA1c en todas las dosis fue significativamente mayor (0,67%, 0,70% y 0,84%, respectivamente) que con placebo (0,30%)⁵.

- Estudio randomizado, doble ciego, tres brazos de tratamiento: con dapagliflozina sola, con metformina sola, y ambos; en dos ensayos con un total de 1.244 pacientes no tratados previamente que tenían concentraciones de HbA1c de 7,5 a 12% a pesar de la dieta y el ejercicio. En ambos estudios la reducción de la hemoglobina glicosilada fue significativamente mayor que en monoterapia. El efecto de dapagliflozina 10 mg en la HbA1c no fue inferior al efecto de la metformina. Los pacientes que tomaban dapagliflozina perdieron más peso que aquellos que tomaban metformina y tuvieron más infecciones genitourinarias (NNH:11 para mujeres, al añadir este fármaco por cada 11 mujeres tratadas, 1 sufrirá una infección genital no prevista)⁶.

- Estudio randomizado de 102 semanas de dapagliflozina + metformina, con 546 pacientes, mejora clínica y reducción de la HbA1c (de 0,50% a 0,80%) y el peso (2,46-3,10 Kg menos) vs placebo, si bien el NNH de infección genital es de 13⁷.

- Estudio 24 semanas en 597 pacientes añadiendo a glimepirida bien dapagliflozina o placebo. La dapagliflozina mejora significativamente la HbA1c (de 0,58% a 0,82%) y el peso (0,46-1,54 Kg menos); el NNH de infección genital es de 16 (sin gran diferencia entre sexos), y de hipoglucemia de 32 (4,8% vs 7,9% al añadir 10 mg de dapagliflozina)⁸.

- Estudio de 24 semanas en 420 pacientes con pioglitazona a los que se añade dapagliflozina o placebo. Con dapagliflozina se mejora la HbA1c, el peso y los edemas; y se empeora las infecciones genitourinarias⁹.

- Estudio de 24 semanas en 808 pacientes tratados con insulina a los que se añade dapagliflozina o placebo, con resultados parecidos: bajada ligera de HbA1c, y en este caso hipoglucemias

con dapagliflozina (NNH 20) e infecciones genitales (NNH 15, sin apenas diferencias entre sexos)¹⁰.

- En 814 pacientes con metformina a los que se añade bien dapagliflozina o bien glipizida durante 52 semanas, presentan con dapagliflozina unos valores semejantes de HbA1c, más infecciones genitales y menos hipoglucemias¹¹.

SEGURIDAD

Reacciones adversas:

La más frecuente fue la hipoglucemia cuando se usa en combinación con sulfonilureas o insulina.

Frecuentes fueron las infecciones genitales y del tracto urinario e incrementos en el hematocrito^{3,4}.

Se observó un número reducido, pero mayor, de casos de cáncer de vejiga, mama y próstata en los pacientes que tomaban dapagliflozina con respecto a los que tomaron placebo. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos al considerar todos los tipos de cáncer.

Advertencias y Precauciones:

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona como medida de precaución en relación al cáncer de vejiga.

No se recomienda en Pediatría y debe interrumpirse el tratamiento en embarazo y lactancia².

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

Produce una ligera bajada de la presión arterial sistólica, por lo que no se recomienda en pacientes que estén recibiendo diuréticos de asa o que presenten depleción del volumen, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Metformina en monoterapia sigue siendo el tratamiento de elección en DM2.

En el tratamiento combinado con metformina, en lo que se refiere a eficacia, dapagliflozina se ha mostrado no inferior a glipizida. En cuanto a seguridad, vs inhibidores de DPP-4 y pioglitazonas presenta mayor disminución del peso pero solo en el corto espacio de tiempo en que ha sido estudiado, queda por determinar a largo plazo; y frente a sulfonilureas tiene una mayor disminución del peso y menores hipoglucemias¹².

CONCLUSIONES

1. Presenta un novedoso mecanismo de acción basado en excretar glucosa en orina, llevando asociado una disminución del peso.
2. Necesita estudios para asegurar su seguridad y eficacia a largo plazo, por lo que su lugar en terapéutica no está aún establecido.
3. El incremento de las infecciones genitourinarias y la depleción de volumen pueden representar un problema para algunos pacientes.
4. No se recomienda en mayores de 75 años.
5. Sólo está financiado en 3ª línea de tratamiento.

Presentaciones: Forxiga® 10 mg comp. (55,95 € c/28).

Grupo terapéutico: Otros A10BX. Hipoglucemiante, excluyendo insulinas.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Dapagliflozina 10 mg/24 h.	729,35 €
Glibenclamida 10 mg/24 h.	15,26 €
Metformina 2.000 mg/24 h.	39,06 €
Pioglitazona 30 mg/24 h.	391,20 €
Sitagliptina 100 mg/24 h.	729,35 €
Saxagliptina 5 mg/24 h.	729,35 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación junio 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Assessment report. Forxiga. Dapagliflozin Procedure No.: EMEA/H/C/002322 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf. Visitado el 09/04/2014.
2. Ficha técnica: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Visitada el 09/04/2014.
3. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
4. Bailey CJ, Iqbal N, Tjoen C & List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:951-9.
5. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, and List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type-2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-2233.
6. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446-56.
7. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA and List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* 2013, 11:43. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/43>.
8. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct;13(10):928-38. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.
9. Rosenstock JI, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1473-8. doi: 10.2337/dc11-1693. Epub 2012 Mar 23.
10. Wilding JP1, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. *Ann Intern Med*. 2012;156:405-415.
11. Nauck M1, del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Apr;138 Suppl 1:S6-15. doi: 10.1055/s-0032-1305283. Epub 2013 Mar 25.
12. NICE. Diabetes (type 2) - dapagliflozin: evaluation report. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/310/FAD/EvaluationReport/pdf/English>. Visitada el 09/04/2014.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012