

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

*Excipiente con efecto conocido:*  
Cada comprimido de 5 mg contiene 25 mg de lactosa anhidra.

Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

*Excipiente con efecto conocido:*  
Cada comprimido de 10 mg contiene 50 mg de lactosa anhidra.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Edistride está indicado en adultos 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 Edistride 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 m<sup>2</sup>, 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).

#### Edad avanzada (≥ 65 años)

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

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Generales

Edistride 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  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  o  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ), 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 Edistride en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  o  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Edistride no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  o  $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) 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  $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  o  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , 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).

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

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

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

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

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### 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.

#### 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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.

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Combinaciones no estudiadas

No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Edistride, 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 glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

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

#### Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

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

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

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

#### Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

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

#### 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.

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

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

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

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).

##### Tabla 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<sup>a</sup>

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes*</b>	<b>Poco frecuentes**</b>	<b>Raros</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>*,b,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>*,b,d</sup>	Infección por hongos <sup>**</sup>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis diabética <sup>i</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento <sup>**</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda <sup>*</sup>		

<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria <sup>*,f</sup>	Nicturia <sup>**</sup> Insuficiencia renal <sup>**,b</sup>	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal <sup>**</sup> Prurito genital <sup>**</sup>	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito <sup>g</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>h</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea <sup>**,b</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>	

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

<sup>e</sup> La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

<sup>f</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

<sup>g</sup> La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30 % con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33 % con placebo. Los valores de hematocrito >55 % fueron notificados en el 1,3 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4 % de los sujetos con placebo.

<sup>h</sup> El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5 % frente a -0,0 %; colesterol HDL 6,0 % frente a 2,7 %; colesterol LDL 2,9 % frente a -1,0 %; triglicéridos -2,7 % frente a -0,7 %.

<sup>i</sup> Ver sección 4.4

\* Notificadas en  $\geq 2$  % de los sujetos y  $\geq 1$  % más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

\*\* Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en  $\geq 0,2$  % de los sujetos y un  $\geq 0,1$  % más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Hipoglucemia

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

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

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

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5 % y 1,0 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5 % de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3 % y 53,1 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0 % y 41,6 % de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7 % de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

#### Depleción del volumen

Se notificaron reacciones relacionadas con depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1 % y 0,7 %, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2 % de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4).

#### Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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

#### Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7 % frente al 3,5 %, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2 % y el 1,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3 % y el 0,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR  $\geq$  30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5 % dapagliflozina 10 mg frente a 9,3 % con placebo).

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

#### 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 dos años.

### Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50 %) y placebo/comparador (1,50 %), 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

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

En sujetos  $\geq 65$  años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 7,7 % de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 3,8 % 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  $\geq 65$  años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,7 % y 0,8 % de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, 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 Edistride.

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

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

### Efectos farmacodinámicos

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

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado trece ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 6.362 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia y la seguridad de Edistride; 4.273 sujetos de estos estudios recibieron tratamiento con dapagliflozina. Doce estudios tenían un periodo de tratamiento de 24 semanas de duración, 8 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 80 semanas (duración total del estudio de hasta 104 semanas) y un estudio fue de 52 semanas de duración con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio de 208 semanas). La duración media de la diabetes, osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta y dos por ciento (52 %) tenía insuficiencia renal leve

y el 11 % presentaba insuficiencia renal moderada. El cincuenta y uno por ciento (51 %) de los sujetos eran hombres, el 84 % eran de raza blanca, el 9 % de raza asiática, el 3 % de raza negra y el 4 % pertenecían a otros grupos raciales. El ochenta por ciento (80 %) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$ . Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente.

### 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 Edistride en sujetos con un control insuficiente de la diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento con dapagliflozina una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) de la HbA1c en comparación con placebo (Tabla 2).

En el periodo de extensión, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron hasta la Semana 102 (cambio medio ajustado del -0,61 % y -0,17 % con respecto al valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente).

Tabla 2. Resultados en la Semana 24 (LOCF<sup>a</sup>) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

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

<sup>a</sup> LOCF: última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

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

<sup>§</sup> 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 periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó Edistride como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente (HbA1c  $> 6,5$  % y  $\leq 10$  %). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la Semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 3). En la Semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,32 % para dapagliflozina y -0,14 % para glipizida. En la Semana 208, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,10 % para dapagliflozina y 0,20 % para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5 %, 4,3 % y 5,0 %, respectivamente) presentó al

menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8 %, 47,0 % y 50,0 %, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la Semana 104 y en la Semana 208 fue de 56,2 % y 39,7 % para el grupo tratado con dapagliflozina y 50,0 % y 34,6 % para el grupo tratado con glipizida.

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

<b>Parametro</b>	<b>Dapagliflozina + metformina</b>	<b>Glipizida + metformina</b>
<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	
(IC del 95 %)	(-0,11, 0,11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>c</sup>	-4,65*	
(IC del 95 %)	(-5,14, -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: Última observación considerada

<sup>b</sup> Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

<sup>d</sup> No inferior a glipizida + metformina

\* Valor  $p < 0,0001$

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo ( $p < 0,0001$ ; Tablas 4, 5 y 6).

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

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

	Adición en combinación			
	Metformina <sup>1</sup>		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina <sup>2</sup> ) ± Metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,90	7,97
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup> (IC del 95 %)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62, -0,34)	
<b>Sujetos (%) que lograron: HbA1c &lt; 7 %</b>				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9		
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	91,02	89,23
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup> (IC del 95 %)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37, -1,40)	

<sup>1</sup> Metformina ≥ 1,500 mg/día; <sup>2</sup> sitagliptina 100 mg/día

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

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

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

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glibeipirida <sup>1</sup> )		Sulfonilurea + Metformina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	151	145	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>				
Valor inicial (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup> (IC del 95 %)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89, -0,49)	

<b>Sujetos (%) que lograron:</b>				
<b>HbA1c &lt; 7 % (LOFC)<sup>d</sup></b>				
Ajustado respecto al valor inicial	31,7*	13,0	31,8*	11,1
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Valor inicial (media)	80,56	80,94	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-1,54*		-2,07*	
(IC del 95 %)	(-2,17; -0,92)		(-2,79, -1,35)	

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

<sup>a</sup> Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

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

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

<sup>d</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

<sup>e</sup> LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

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

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

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

---

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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efecto se observó en la Semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la Semana 104.

### *Glucosa posprandial*

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

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

### *Peso corporal*

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

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

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

### *Presión arterial*

En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión

arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la Semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas.

En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la Semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente.

#### *Seguridad cardiovascular*

Se realizó un meta-análisis de episodios cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, 34,4 % de los sujetos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio y 67,9 % 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 1,62 % por paciente-año en los sujetos tratados con dapagliflozina y del 2,06 % por paciente-año en los sujetos tratados con el comparador. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,79 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,58; 1,07) lo que indica que en este análisis, Edistride 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 0,77 (95 % IC: 0,54; 1,10).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

##### *Insuficiencia renal moderada (TFGe $\geq 30$ a $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

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 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). A las 24 semanas, el cambio medio de la HbA1c con respecto al valor inicial fue del -0,44 % y -0,33 % 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{\tau}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  de la dapagliflozina hasta un 50 % y prolongó el  $T_{m\acute{a}x}$  en 1 hora

aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Edistride puede administrarse con o sin alimentos.

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

### Linealidad

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de  $C_{máx}$  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.

#### *Edad avanzada ( $\geq 65$ 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<sub>ss</sub> 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  $\geq 15$  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  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  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 (E1202)

Dióxido de silicio (E551)

Estearato de magnesio (E572)

#### Película de recubrimiento

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de Alu/Alu

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película

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

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

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

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

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

### Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/006 14 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/007 28 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/008 98 comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1052/009 30 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

EU/1/12/1052/010 90 x 1 (unidosis) comprimidos recubiertos con película

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

9/noviembre/2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

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

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemania

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

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

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

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

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

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR 5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película  
dapagliflozina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

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

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

edistride 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR 10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película  
dapagliflozina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

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

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

edistride 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTERS PRECORTADOS UNIDOSIS 5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTERS PRECORTADOS UNIDOSIS 10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS CALENDARIO NO PRECORTADOS 5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 5 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS CALENDARIO NO PRECORTADOS 10 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Edistride 10 mg comprimidos  
dapagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Edistride 5 mg comprimidos recubiertos con película Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película dapagliflozina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Edistride y para qué se utiliza**

Edistride 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.

Edistride 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. Edistride actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo a través de la orina.

- Edistride se utiliza si su diabetes no puede controlarse con otros medicamentos para la diabetes, la dieta y el ejercicio.
- Su médico podría pedirle que tome Edistride solo si 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 Edistride**

##### **No tome Edistride:**

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

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Edistride, y durante el tratamiento:

- si tiene “diabetes tipo 1”, - el tipo que aparece normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina.
- si experimenta una pérdida de peso rápida, si tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente. Estos síntomas pueden ser señal de “cetoacidosis diabética” – un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas en la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- 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 Edistride con otros medicamentos**.
- si tiene niveles muy altos de glucosa en sangre que pueden provocarle deshidratación (perder demasiado líquido del organismo). Los posibles signos de la deshidratación se enumeran al principio de la sección 4 “Posibles efectos adversos”. Informe a su médico antes de empezar a tomar Edistride si presenta alguno de estos signos.
- si tiene o desarrolla náuseas (ganas de vomitar), vómitos o fiebre o no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar Edistride hasta que se recupere para prevenir deshidratación.
- si presenta infecciones urinarias a menudo.
- si tiene 75 años de edad o más, no debe empezar a tomar Edistride.
- si está tomando otro medicamento para la diabetes que contenga “pioglitazona”, no debe iniciar el tratamiento con Edistride.
- si presenta un aumento de la cantidad de glóbulos rojos en sangre, observado en los análisis.

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

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

### **Funcionamiento de los riñones**

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

### **Glucosa en orina**

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

### **Niños y adolescentes**

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

### **Toma de Edistride con otros medicamentos**

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

Especialmente informe a su médico:

- si está tomando un medicamento empleado para eliminar líquido del organismo (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar Edistride. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen al principio de la sección 4 “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 Edistride durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna humana.

### **Conducción y uso de máquinas**

Edistride ejerce una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir o usar máquinas. Tomar este medicamento con otros medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina, puede provocar niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), que puede provocar síntomas tales como temblor, sudoración y alteraciones de la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas. No conduzca ni use herramientas ni máquinas si siente mareos mientras tome Edistride.

### **Edistride contiene lactosa**

Edistride contiene lactosa (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 Edistride**

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

### **Qué cantidad debe tomar**

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

### **Cómo tomar este medicamento**

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

Su médico puede recetarle Edistride junto con otro(s) medicamento(s) para reducir la cantidad de azúcar en su sangre. Estos pueden ser medicamento(s) por vía oral o insulina administrada por inyección. Recuerde tomar estos otro(s) medicamento(s) 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 Edistride.

#### **Si toma más Edistride del que debe**

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

#### **Si olvidó tomar Edistride**

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

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Edistride**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

- pérdida excesiva de líquidos del organismo (deshidratación), ocurre con poca frecuencia.

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

- cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

- aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- pérdida de peso rápida
- tener náuseas o vómitos

- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia y cansancio poco habituales
- olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.

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

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

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

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

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

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

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

**Otros efectos adversos del tratamiento con Edistride:**

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sed
- estreñimiento
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- sequedad de boca
- disminución de peso
- cambios en los análisis de sangre (por ejemplo, creatinina o urea)
- disminución de la función renal

**Comunicación de efectos adversos**

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

**5. Conservación de Edistride**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster o el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No requiere condiciones especiales de conservación.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Edistride

- El principio activo es dapagliflozina.  
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Edistride 5 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.  
Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Edistride 10 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
  - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460i), lactosa anhidra (ver sección 2 “Edistride contiene lactosa”), crospovidona (E1202), dióxido de silicio (E551), estearato de magnesio (E470b).
  - película de recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

Edistride 5 mg comprimidos y Edistride 10 mg comprimidos están disponibles en blísters de aluminio en tamaños de envase de 14, 28 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blísters calendario no precortados y en envases de 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos.

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

### Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### Responsable de la fabricación

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemania

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

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

**ANEXO IV**  
**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS**

## **Conclusiones científicas**

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) se utilizan junto con la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes de tipo 2, tanto solos como en combinación con otros antidiabéticos.

En marzo de 2016, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de la canagliflozina informó a la EMA de un aumento de los casos de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina de aproximadamente el doble en comparación con el placebo en el estudio de episodios cardiovasculares (CV) CANVAS en curso patrocinado por el TAC. Por otro lado, un análisis del estudio renal CANVAS-R en curso, con una población similar a la del estudio CANVAS, mostró un desequilibrio del número de amputaciones.

Además de la información recibida por la EMA, el Comité Independiente de Vigilancia de los Datos (CIVD) de los estudios CANVAS y CANVAS-R, que tiene acceso a todos los datos de seguridad y resultados CV desenmascarados, recomendó continuar con el estudio, que se adoptaran medidas para reducir al mínimo este riesgo potencial y que se informara adecuadamente a los participantes sobre este riesgo.

La Comisión Europea (CE) puso en marcha un procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 el 15 de abril de 2016; se solicitó al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) que evaluara el impacto en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen canagliflozina, que valorara si se trata de un problema de los fármacos de esa clase y que emitiera una recomendación antes del 31 de marzo de 2017 sobre si las autorizaciones de comercialización correspondientes deben mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse y si es necesario adoptar medidas provisionales para garantizar el uso seguro y eficaz de estos medicamentos.

El 2 de mayo de 2016 se distribuyó una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar a dicho colectivo de que se había observado una incidencia dos veces mayor de amputaciones de miembros inferiores (principalmente de dedos de los pies) en un ensayo clínico de canagliflozina; además, se destacó la necesidad de asesorar a los pacientes acerca de la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies. En la comunicación también se pedía a los profesionales sanitarios que valorasen suspender el tratamiento en los pacientes que presentasen acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación.

Por otro lado, el PRAC consideró que no podía descartarse un efecto de clase, ya que todos los inhibidores del SGLT2 comparten un mismo mecanismo de acción, que se desconoce el posible mecanismo que conduce al aumento del riesgo de amputación y que, por el momento, no se ha identificado una causa subyacente específica de los medicamentos que contienen canagliflozina. En consecuencia, el 6 de julio de 2016, la CE solicitó que se ampliase el procedimiento actual para incluir todos los productos autorizados de la clase de los inhibidores del SGLT2.

## **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

Una vez valorados todos los datos disponibles, el PRAC determinó que el creciente número de datos sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirmaba el mayor riesgo de amputación de la canagliflozina; es improbable que la diferencia en el riesgo de amputación observada con la canagliflozina en comparación con el placebo sea un hallazgo casual. El PRAC también consideró que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos.

El PRAC también dictaminó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a otros productos de su clase. Todos los fármacos de

esta clase tienen el mismo modo de acción y no se ha confirmado la existencia de un mecanismo subyacente que sea específico de la canagliflozina. Por tanto, todavía no está claro el mecanismo de acción que permitiría averiguar qué pacientes están en riesgo.

El PRAC señaló que, hasta el momento, el aumento del riesgo de amputación se ha observado únicamente con la canagliflozina, pero todavía está en marcha un amplio estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina; además, en el extenso estudio de resultados cardiovasculares realizado con empagliflozina (EMPA-REG) que ya ha finalizado no se hizo un registro sistemático de las amputaciones. Así, en estos momentos no es posible determinar si el aumento del riesgo de amputación es o no un efecto de clase.

Por tanto, una vez valorados todos los datos presentados, y a la vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos indicados anteriormente sigue siendo positiva, pero consideró necesario introducir cambios en la información sobre el producto de todos los inhibidores del SGLT2 autorizados para añadir información sobre el riesgo de amputación de miembros inferiores, así como reflejar actividades de farmacovigilancia adicionales en el plan de gestión de riesgos (PGR). Está previsto que los estudios CANVAS y CANVAS-R y los estudios CREDENCE y DECLARE finalicen en 2017 y 2020, respectivamente. El análisis final de estos estudios, después del desenmascaramiento, proporcionará más información sobre la relación riesgo/beneficio de los inhibidores del SGLT2, en especial del riesgo de amputación de miembros inferiores.

## **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para los productos enumerados en el Anexo A;
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización en relación con el riesgo de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) para la diabetes mellitus de tipo 2;
- El PRAC consideró que los datos disponibles sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirman que el tratamiento con canagliflozina puede contribuir al aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores, principalmente de los dedos de los pies;
- El PRAC también señaló que aún no se conoce un mecanismo de acción que permita saber qué pacientes están en riesgo;
- El PRAC opinó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a los otros productos de su clase;
- El PRAC indicó que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos sobre estos acontecimientos;
- Por lo tanto, el PRAC consideró que el riesgo podría constituir un posible efecto de clase;
- Dado que no se pudieron identificar factores de riesgo específicos aparte de los factores de riesgo de amputación generales que pueden contribuir a este tipo de acontecimientos, el PRAC recomendó que se asesorara a los pacientes en el cuidado preventivo periódico de los pies y el mantenimiento de una hidratación adecuada como consejos generales para evitar la amputación;

- Por tanto, el PRAC consideró que el riesgo de amputación de miembros inferiores se debería incluir en la información sobre el producto de todos los medicamentos enumerados en el Anexo A, con una advertencia destacada sobre la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies dirigida a los profesionales sanitarios y los pacientes. La advertencia para la canagliflozina incluye también información de que, ante la aparición de acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación, debe valorarse la suspensión del tratamiento. En el caso de la canagliflozina, se han incluido también las amputaciones de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) como reacción adversa en la información sobre el producto;
- El PRAC también consideró necesario recopilar información complementaria sobre las amputaciones a través de cuadernos de recogida de datos (CRD) adecuados en los ensayos clínicos, cuestionarios de seguimiento para los casos aparecidos después de la comercialización, el uso de listas comunes de términos preferentes (PT) del MedDRA para los acontecimientos que pueden desembocar en una amputación y la realización de metanálisis apropiados de grandes estudios, incluidos los estudios de resultados cardiovasculares. Deben actualizarse en consecuencia todos los PGR mediante la correspondiente modificación, que se presentará, como máximo, un mes después de la decisión de la Comisión Europea;

El PRAC concluyó, por consiguiente, que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2 señalados en el Anexo A continúa siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las actividades de farmacovigilancia complementarias que deben reflejarse en el plan de gestión de riesgos.

Por tanto, el PRAC recomendó modificar las condiciones de la autorización de comercialización de los medicamentos enumerados anteriormente a los que se hace referencia en el Anexo A, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

### **Dictamen del CHMP**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

### ***Conclusiones generales***

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda modificar las condiciones de la autorización de comercialización de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy.