

DAPAGLIFLOZINA-METFORMINA

XIGDUO®

Nueva **combinación a dosis fija** para adultos que presentan **diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)**.

INDICACIONES¹

Indicado para mayores de 18 años con **DMT2**, asociado a dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones:

- Pacientes **no controlados** adecuadamente con dosis máxima de metformina (MET) en monoterapia.
- **En combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo insulina**, en pacientes no controlados adecuadamente con MET y otros medicamentos.
- En pacientes que ya han sido tratados con la combinación dapagliflozina (DAP) más MET.

Han sido autorizadas **dos presentaciones en forma de comprimidos recubiertos con película 5 mg DAP/850 mg MET y 5 mg DAP/1000 mg MET**.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

DAP es un inhibidor selectivo y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), por lo que **impide la reabsorción de glucosa a nivel renal, produciendo una diuresis osmótica**, reduciendo de esta forma la glucemia.

MET es una biguanida que **actúa reduciendo la glucemia disminuyendo la producción hepática y la absorción a nivel intestinal de glucosa, y aumentando su utilización periférica**. También mejora el perfil lipídico y se asocia a una leve pérdida de peso.

FARMACOCINÉTICA¹

Se recomienda **tomar la combinación fija con alimentos. La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día**.

Los pacientes no controlados adecuadamente con MET sola o en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida insulina, deben recibir una dosis diaria total de DAP de 10 mg más la dosis diaria total de MET igual o lo más similar

posible a la que ya estuvieran tomando. Cuando DAP/MET se usan en combinación con insulina puede considerarse una dosis menor de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia 3.

Se ha demostrado la bioequivalencia de la formulación a dosis fijas con los componentes individuales y la farmacodinamia de 5 mg de DAP dos veces al día vs. 10 mg una vez al día².

PRECAUCIONES¹

No se recomienda iniciar este tratamiento en pacientes de 75 años o mayores por existir pocos datos para esta población.

Tampoco debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (CICr < 60 mL/min). No necesita ajuste en insuficiencia renal leve.

Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o un AINE.

Está **contraindicada en cetoacidosis diabética, pre-coma diabético, cuadros agudos que puedan alterar la función renal** (deshidratación, infección grave, shock); **enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular** (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock); **insuficiencia hepática; intoxicación etílica aguda, alcoholismo**.

REACCIONES ADVERSAS¹

Los eventos adversos graves más frecuentemente comunicados a lo largo de los ensayos clínicos fueron **neumonía (0,3%), angina (0,2%), infarto agudo de miocardio (0,1%), colelitiasis (0,1%), tuberculosis pulmonar (0,1%), síndrome del manguito de los rotadores (0,1%), enfermedad coronaria (0,1%) y accidente cerebrovascular (0,1%)**; lo que resulta consistente con lo descrito previamente para DAP^{1,2}.

EFICACIA^{2,3}

El desarrollo clínico de DAP+MET incluyó **6 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en fase III**. 5 de los ensayos fueron controlados con placebo y sólo uno con glipizida. La **variable prin-**

cial midió cambio de HbA1c (HbA1c media basal: 7.16-8.16%), menos un estudio en el que evaluó el cambio en el peso corporal.

El estudio principal demostró la superioridad para todas las dosis de DAP frente a placebo en la variable principal de eficacia (descenso HbA1c).

En el estudio en el que se combinó MET y sitagliptina, con o sin DAP, los pacientes tratados con la triple combinación mostraron una reducción significativa de HbA1c del -0.40% en la semana 24, manteniéndose estos resultados en la semana 48 (-0.59%).

En otro estudio se evaluó la eficacia de DAP en combinación con insulina con o sin otros antidiabéticos. Se realizó un estudio post-hoc en el subgrupo de pacientes con DAP o placebo más insulina y MET, en la que se observó una reducción significativa de HbA1c para todas las dosis de DAP.

Frente al comparador activo (glipizida) se demostró la no-inferioridad (reducción de la HbA1c en ambos grupos de -0,52% en la semana 52).

El tratamiento con MET+DAP produjo una reducción significativa en el peso de aproximadamente 2 kg corregida con placebo.

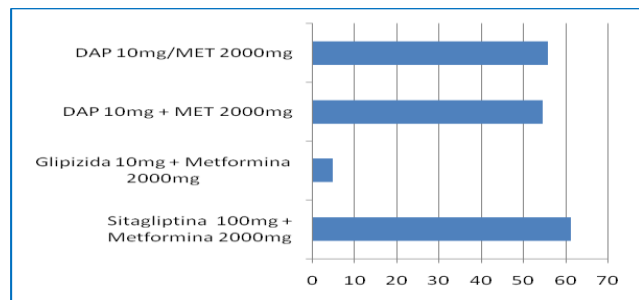
SEGURIDAD^{2,3}

Los efectos adversos de especial interés en los que se encontró diferencias en los estudios fueron las **infecciones urinarias, infecciones leves-moderadas genitourinarias femeninas, insuficiencia renal y efectos adversos relacionados con la depleción de volumen.**

Se ha incluido como riesgo potencial el **daño hepático y las fracturas óseas.**

La AEMPS advierte que se han notificado **casos graves de cetoacidosis diabética** en pacientes que se encontraban en tratamiento glifozinas⁴.

Coste (€) / 28 días



CONCLUSIONES

En base al perfil de eficacia y seguridad observado DAP/MET puede considerarse una **opción de tratamiento en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60ml/min**, siempre que no presente enfermedades agudas o crónicas que puedan causar **hipoxia tisular**, con especial precaución en **pacientes de edad avanzada.**

DAP/MET, al igual que la mayoría de los anti-diabéticos, **no disponen de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbilidad.**

La combinación MET + sulfonilurea sigue siendo la opción más costo-efectiva, siempre que no exista contraindicación para utilizarla.

La AEMPS ha emitido una nota de seguridad recomendando la necesidad de **vigilar la aparición de cetoacidosis diabética.**

BIBLIOGRAFÍA.-

- 1.- Ficha Técnica de Xigduo®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso: Mayo 2016.
- 2.- EPAR de Xigduo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf. Acceso: Mayo 2016.
- 3.- Informe de posicionamiento terapéutico PTdapagliflozina _MET_V2/10032016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dapagliflozina-metformina-xigduo.pdf>. Acceso Mayo 2016.
- 4.- Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf. Acceso: Mayo 2016.

AUTORA: ROCÍO CASTAÑO LARA

COMITÉ DE REDACCIÓN: Comisión Permanente de U.R.M.

PRESIDENTE: Emilio Ambrona Vega **VICEPRESIDENTA:** Rocío Castaño Lara **SECRETARIA:** M^a Inés Peralta Martín.
VOCALES: Francisco Marchante Melero – Laju Hardasmal Madhomal – Sara Palenzuela Paniagua – Inamculada Guerrero Miralles – Jose Manuel Vergara Olivares – José Tinoco Rodríguez – África Fernández Maese – Mariam Mohamed Haddu.



EDITA: INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA – DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA
©GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA – Edif Polifuncional Avda. Otero, s/n. – 51002 CEUTA

Depósito Legal: CE 67 – 1999 • ISSN: 1577-6417 • NIPO: 687-16-004-0
 Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado <http://publicacionesoficiales.boe.es>

