ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar BRENZAVVY® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de BRENZAVVY.

BRENZAVVY (bexagliflozina) comprimidos, para administración por vía oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2023

----------INDICACIONES Y USO----------

BRENZAVVY es un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2. (1)

Limitación de uso: no se recomienda su uso para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. (1)

——————- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN——————

- Dosis recomendada: 20 mg una vez al día, en la mañana, con o sin alimentos. No triturar ni masticar el comprimido. (2.2)
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY y según esté clínicamente indicado. Corregir la hipovolemia antes de iniciar el tratamiento (2.1).
- No se recomienda si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es inferior a 30 ml/min/1,73 m^2. (2.1)
- Suspender la administración de BRENZAVVY durante al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía mayor o de procedimientos asociados con un ayuno prolongado (2.3).

---------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------

Comprimidos: 20 mg (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

- Hipersensibilidad a la bexagliflozina o a cualquier excipiente de BRENZAVVY.

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

- *Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otro tipo de cetoacidosis:*considerar el control de cetonas en pacientes con riesgo de cetoacidosis, según esté indicado. Evaluar la cetoacidosis independientemente de los niveles de glucemia presentes e interrumpir la administración de BRENZAVVY si se sospecha de la presencia de cetoacidosis. Supervisar a los pacientes para detectar la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar la administración. (5.1)
- *Amputación de las extremidades inferiores:* considerar los factores que pueden aumentar el riesgo de amputaciones antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY. Vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección o úlceras de las extremidades inferiores, e interrumpir su participación si se producen (5.2).
- *Hipovolemia:*puede provocar una lesión renal aguda. Antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY, evaluar y corregir el estado del volumen en pacientes con insuficiencia renal o tensión arterial sistólica baja, pacientes de edad avanzada o pacientes que reciben diuréticos. Supervisar los signos y síntomas durante el tratamiento (5.3).
- *Urosepsis y pielonefritis:*evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones urinarias y tratarlos de inmediato, si está indicado. (5.4)
- *Hipoglucemia:* considerar una dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con BRENZAVVY (5.5).
- *Fascitis necrosante perineal (gangrena de Fournier):*se han producido casos graves y potencialmente mortales en mujeres y en hombres tratados con inhibidores de SGLT2. Evaluar a los pacientes que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar. En caso de sospecha, establecer un tratamiento rápido (5.6).
- *Infecciones micóticas genitales* supervisar y tratar según corresponda. (5.7)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia del >5 %) son infecciones micóticas genitales femeninas, infección urinaria y aumento de la orina (6.1).

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con TheracosBio llamando al 1-855-BRENZAVVY (1-855-273-6928) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

- *Embarazo:* aconsejar a las mujeres del riesgo potencial para el feto, sobre todo durante el segundo y tercer trimestre. No se recomienda la administración de BRENZAVVY durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (8.1).
- *Lactancia:* no se recomienda la administración durante la lactancia. (8.2)
- *Pacientes geriátricos:* existe una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia. (5.3, 8.5)
- *Insuficiencia renal*existe una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal reducida (5.3, 8.6).
- *Insuficiencia hepática:* no recomendado para pacientes con insuficiencia hepática grave (8.7).

Consulte la sección 17 para ver el Prospecto y la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Revisado: 03/2025

INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Pruebas previas al inicio del tratamiento con BRENZAVVY y durante este
2.2 Dosis recomendada
2.3 Interrupción temporal debido a una cirugía
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otro tipo de cetoacidosis
5.2 Amputación de las extremidades inferiores
5.3 Hipovolemia
5.4 Sepsis urinaria y pielonefritis
5.5 Hipoglucemia debido al uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
5.6 Fascitis necrosante perineal (gangrena de Fournier)
5.7 Infecciones micóticas genitales
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia renal
8.7 Insuficiencia hepática
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Descripción general de los ensayos clínicos

14.2 Control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2: monoterapia (ensayo 1)
14.3 Control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2: terapia combinada (ensayos 2, 3 y 4)
14.4 Control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ensayo 5)
14.5 Control de la glucemia y eventos cardiovasculares importantes (MACE) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ensayo 6)

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*** No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información sobre prescripción completa.**

INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

BRENZAVVY está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de BRENZAVVY para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.1)].*

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas previas al inicio del tratamiento con BRENZAVVY y durante este

- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY y, luego, realizarla de manera periódica según esté clínicamente indicado *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.3)]*. No se recomienda administrar BRENZAVVY a pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m^2.
- Evaluar el estado del volumen. En pacientes con hipovolemia, corregir esta afección antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY *[consultar las secciones Advertencias y precauciones (5.3), Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)]*.

2.2 Dosis recomendada

- La dosis recomendada de BRENZAVVY es de 20 mg por vía oral una vez al día por la mañana, con o sin alimentos *[consultar la sección Farmacología clínica (12.3)]*.
- No triturar ni masticar el comprimido.
- Si se omite una dosis, tomar la dosis omitida lo antes posible. No duplicar la administración de la dosis siguiente.

2.3 Interrupción temporal debido a una cirugía

- Suspender la administración de BRENZAVVY durante al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía mayor o de procedimientos asociados con un ayuno prolongado. Reanudar la administración de BRENZAVVY cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral *[consultar las secciones Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.2)]*.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 20 mg, color azul, oblongos, biconvexos, con bordes biselados, con “2” y “2” invertido grabado en un lado.

4 CONTRAINDICACIONES

BRENZAVVY está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a la bexagliflozina o a cualquier excipiente de BRENZAVVY. Se han informado casos de anafilaxia y angioedema con inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otro tipo de cetoacidosis

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, BRENZAVVY aumenta significativamente el riesgo de sufrir cetoacidosis diabética, un evento potencialmente mortal, además de la tasa de incidencia. En los ensayos controlados con placebo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el riesgo de sufrir cetoacidosis aumentó notablemente en los pacientes que recibieron inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. BRENZAVVY no está indicado para el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos del páncreas (p. ej., antecedentes de pancreatitis o cirugía de páncreas) también son factores de riesgo de cetoacidosis. Se han informado eventos mortales de cetoacidosis después de la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que utilizan inhibidores de SGLT2.

Las condiciones que desencadenan la cetoacidosis diabética u otro tipo de cetoacidosis incluyen la administración insuficiente de insulina debido a la reducción de la dosis de insulina o a la omisión de dosis de insulina, enfermedad febril aguda, consumo calórico reducido, dieta cetogénica, cirugía, hipovolemia y abuso de alcohol.

Los signos y síntomas son consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. Los niveles de glucosa en sangre en el momento de la aparición pueden ser inferiores a los que se suelen esperar para la cetoacidosis diabética (p. ej., menos de 250 mg/dl). La cetoacidosis y la glucosuria pueden persistir durante más tiempo de lo esperado. La glucosuria renal persiste durante 3 días después de interrumpir la administración de BRENZAVVY *[consultar la sección Farmacología clínica (12.2)]*; sin embargo, posterior a la comercialización, se ha informado de cetoacidosis o glucosuria con una duración superior a 6 días y hasta 2 semanas después de la interrupción de los inhibidores de SGLT2.

Considerar el control de cetonas en pacientes con riesgo de sufrir cetoacidosis, según se indique para la situación clínica. Evaluar la cetoacidosis independientemente de los niveles de azúcar en sangre presentes en los pacientes que tengan signos y síntomas compatibles con la acidosis metabólica grave. Si se sospecha de cetoacidosis, interrumpir la administración de BRENZAVVY, evaluar de inmediato y tratar la cetoacidosis, si se confirma. Supervisar a los pacientes para detectar la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar la administración de BRENZAVVY.

Suspender la administración de BRENZAVVY, si es posible, en situaciones clínicas temporales que puedan predisponer a los pacientes a sufrir cetoacidosis. Reanudar la administración cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral *[consultar la sección Posología y administración (2.3)]*.

Explicar a todos los pacientes los signos y síntomas de la cetoacidosis e indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con BRENZAVVY y busquen atención médica de inmediato si se producen signos y síntomas.

5.2 Amputación de las extremidades inferiores

Se produjo un aumento de la incidencia de amputaciones en las extremidades inferiores en los pacientes tratados con BRENZAVVY en comparación con los pacientes tratados con placebo (8,3 frente a 5,1 eventos por 1000 pacientes-año) en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que evaluó a pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o riesgo de ECV (ensayo 6). Los datos adicionales sobre amputación del ensayo 6 se muestran en la Tabla 2 *[consultar la sección Reacciones adversas (6.1)].*
De los 23 pacientes tratados con BRENZAVVY que tuvieron amputaciones, 15 fueron del dedo del pie y del mediopié, y 8 fueron amputaciones por encima y por debajo de la rodilla. Algunos pacientes tuvieron múltiples amputaciones.

Las infecciones de las extremidades inferiores, la gangrena, la isquemia y la osteomielitis fueron los eventos médicos desencadenantes más frecuentes que provocaron la necesidad de amputación. El riesgo de amputación fue mayor en los pacientes con antecedentes iniciales de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía.

Antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY, considerar los factores relacionados con los antecedentes del paciente que puedan predisponer a la necesidad de amputaciones, como antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras del pie diabético. Asesorar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Supervisar a los pacientes que reciben BRENZAVVY para detectar signos y síntomas de infección (incluida osteomielitis), dolor o sensibilidad nuevos, llagas o úlceras

que afecten a las extremidades inferiores, e interrumpir el tratamiento con BRENZAVVY si se producen estas complicaciones.

5.3 Hipovolemia

BRENZAVVY puede causar contracción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina *[consultar la sección Reacciones adversas (6.1)]*. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben inhibidores de SGLT2, se han informado casos posteriores a la comercialización de lesión renal aguda, algunos de los cuales requieren hospitalización y diálisis. Los pacientes con insuficiencia renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2) *[consultar la sección Uso en poblaciones específicas (8.6)]*, pacientes de edad avanzada, pacientes con presión arterial sistólica baja o pacientes que consumen diuréticos de asa pueden tener un mayor riesgo de sufrir hipovolemia o hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY en pacientes con una o más de estas características, evaluar el estado del volumen y la función renal *[consultar la sección Posología y administración (2.1)]*. En pacientes con hipovolemia, corregir esta afección antes de iniciar el tratamiento con BRENZAVVY. Supervisar si hay signos y síntomas de hipovolemia, así como el estado de la función renal, después de iniciar el tratamiento.

5.4 Sepsis urinaria y pielonefritis

Se han informado infecciones urinarias graves, como sepsis urinaria y pielonefritis, que requirieron hospitalización en pacientes que recibían inhibidores de SGLT2 ,incluido BRENZAVVY. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 ,incluido BRENZAVVY, aumenta el riesgo de sufrir infecciones urinarias. Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones urinarias y tratarlos de inmediato, si está indicado *[consultar la sección Reacciones adversas (6.1)]*.

5.5 Hipoglucemia debido al uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas) causan hipoglucemia. BRENZAVVY puede aumentar el riesgo de sufrir hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina o un secretagogo de insulina *[consultar la sección Reacciones adversas (6.1)]*. Puede necesitarse una dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con BRENZAVVY.

5.6 Fascitis necrosante perineal (gangrena de Fournier)

Se ha informado de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrosante rara pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus que reciben inhibidores de SGLT2. Se han informado casos tanto en mujeres como en hombres. Los resultados graves incluyen hospitalización, cirugías múltiples y muerte.

Se debe evaluar a los pacientes tratados con BRENZAVVY que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar para detectar fascitis necrosante. Si se sospecha, iniciar el tratamiento de inmediato con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Interrumpir la administración de BRENZAVVY, controlar estrechamente los niveles de glucosa en sangre y proporcionar un tratamiento alternativo adecuado para el control de la glucemia.

5.7 Infecciones micóticas genitales

BRENZAVVY aumenta el riesgo de sufrir infecciones micóticas genitales *[consultar la sección Reacciones adversas (6.1)].* Los pacientes que tienen antecedentes de infecciones micóticas genitales o que no están circuncidados tienen más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales. Supervisar y tratar según corresponda.

6 REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se describen las reacciones adversas importantes, así como en cualquier otro lugar del etiquetado:

- Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otro tipo de cetoacidosis *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Amputación de las extremidades inferiores *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Hipovolemia *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.3)]*

- Sepsis urinaria y pielonefritis *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Hipoglucemia debido al uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Infecciones micóticas genitales *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.7)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Conjunto de ensayos controlados con placebo que evalúan BRENZAVVY 20 mg

Los datos de la Tabla 1 se derivan de tres ensayos en adultos con diabetes mellitus tipo 2: dos ensayos controlados con placebo de 24 semanas (uno como monoterapia y otro como complemento al tratamiento con metformina; ensayos 1 y 2, respectivamente) *[consultar la sección Estudios clínicos (14.2, 14.3)]* y un ensayo de 12 semanas, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, de monoterapia (solo se incluyeron los datos de la dosis de 20 mg de BRENZAVVY por día). En estos ensayos agrupados, los pacientes recibieron placebo (N = 300) o BRENZAVVY 20 mg (N = 372), una vez al día. La edad media de la población era de 56 años y el 5 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 57 % eran hombres y el 45 % eran blancos, el 38 % asiáticos, el 15 % negros y el 2 % de otras razas. Al inicio, la duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 7,7 años y la media de hemoglobina A1c (HbA1c) era del 8,2 %. Las complicaciones microvasculares establecidas de la diabetes mellitus tipo 2 al inicio del estudio fueron nefropatía diabética (0,8 %), retinopatía (24 %) y neuropatía periférica (33 %). La función renal inicial fue TFGe ≥60 ml/min/1,73 m^2 en el 98 % de los pacientes y TFGe de 45 a <60 ml/min/1,73 m^2 en el 2 % de los pacientes (TFGe media 92 ml/min/1,73 m^2).

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas frecuentes asociadas al uso de BRENZAVVY en estos ensayos. Estas reacciones adversas se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con BRENZAVVY que en los tratados con placebo, y se produjeron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con BRENZAVVY.

Tabla 1. Reacciones adversas en adultos con diabetes mellitus de tipo 2: monoterapia o en combinación con metformina*

	Porcentaje de pacientes	
	Placebo N = 300	**BRENZAVVY N = 372**
Aumento de la orina [a]	3	7
Infecciones urinarias [b]	4	6
Infecciones micóticas vaginales [c]	0	6
Sed [d]	2	3
Prurito vaginal [e]	0	3
Infecciones micóticas de los genitales masculinos [f]	1	2
Hipoglucemia	1	2

[*] Los tres ensayos controlados con placebo incluyeron dos ensayos de monoterapia y un ensayo de combinación adicional con metformina en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (ensayos 1, 2 y un ensayo de búsqueda de dosis de 12 semanas). Se produjeron reacciones adversas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con BRENZAVVY que en los tratados con placebo, y se produjeron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con BRENZAVVY.

[a] Incluye: poliuria, polaquiuria, urgencia miccional y nocturia.

[b] Incluye: disuria, infección urinaria, nitrito en orina, infección estreptocócica del tracto urinario y cistitis.

[c] Incluye: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, infección genital por hongos y candidiasis vulvovaginal. Porcentajes calculados con el número de pacientes de sexo femenino en cada grupo como denominador: placebo (N = 130), BRENZAVVY (N = 156).

[d] Incluye: sed y polidipsia.

[e] Incluye: prurito genital y prurito vulvovaginal. Porcentajes calculados con el número de pacientes de sexo femenino en cada grupo como denominador: placebo (N = 130), BRENZAVVY (N = 156).

[f] Incluye: balanopostitis, infección genital fúngica y tiña cruris. Porcentajes calculados con el número de pacientes de sexo masculino en cada grupo como denominador: placebo (N = 170), BRENZAVVY (N = 216).

Ensayo clínico en pacientes con mayor riesgo de eventos adversos graves cardiovasculares

BRENZAVVY se evaluó en un ensayo que incluyó a adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tenían enfermedad cerebrovascular (ECV) establecida o presentaban un mayor riesgo de ECV (ensayo 6) *[consultar la sección Estudios clínicos (14.5)].* Se aleatorizó a los pacientes con tratamiento estándar para el manejo de la diabetes a fin de que reciban un tratamiento adicional con placebo (N = 567) o BRENZAVVY 20 mg una vez al día (N = 1132) durante un mínimo de 52 semanas (mediana de la duración de 2,4 años). Las reacciones adversas más frecuentes observadas en este ensayo fueron, por lo general, coherentes con otros ensayos de BRENZAVVY en adultos con diabetes mellitus tipo 2 *(consultar la Tabla 1).*

Otras reacciones adversas

Amputaciones de las extremidades inferiores

Se produjo un aumento de la incidencia de amputaciones no traumáticas en las extremidades inferiores de los pacientes tratados con BRENZAVVY en comparación con los pacientes tratados con placebo en un ensayo (ensayo 6) en el que se evaluó a adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tenían ECV establecida o un mayor riesgo de ECV. Se realizó un seguimiento de los pacientes de este ensayo durante una duración promedio de 2,4 años. Los datos sobre las amputaciones de las extremidades inferiores se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Amputación no traumática de las extremidades inferiores en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o riesgo de enfermedad cardiovascular (ensayo 6)

	Placebo N = 567	**BRENZAVVY N = 1132**
Pacientes con amputación, n (%)	7 (1,2 %)	23 (2,0 %)
Total de amputaciones	13	25
Tasa de incidencia de amputaciones (por 1000 pacientes-años)	5,1	8,3
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	-	1,64 (0,70, 3,82)

Nota: La incidencia se basa en la cantidad de pacientes con al menos una amputación y no en la cantidad total de eventos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el día 1 hasta la fecha del primer evento de amputación. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación.

Hipovolemia

En un ensayo de adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ensayo 5), se informaron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia (p. ej., deshidratación, mareos, mareos posturales, vértigo, vértigo postural, presíncope, hipotensión e hipotensión ortostática) en el 3,9 % y el 8,9 % de los pacientes tratados con placebo y BRENZAVVY, respectivamente.

Infecciones micóticas genitales

En un conjunto de tres ensayos clínicos controlados con placebo (ensayo de búsqueda de dosis de 12 semanas y ensayos 1 y 2), la incidencia de infecciones micóticas vaginales se produjo en el 0 % y el 5,6 % de las mujeres tratadas con placebo y BRENZAVVY, respectivamente (consultar la Tabla 1). En ese grupo de ensayos, se produjeron infecciones micóticas de los genitales masculinos en el 1,4 % y el 2,2 % de los hombres tratados con placebo y BRENZAVVY, respectivamente (consultar la Tabla 1). En un ensayo que incluyó adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ensayo 5), el 0 % y el 9,2 % de las pacientes tratadas con placebo y BRENZAVVY, respectivamente, tenían una infección micótica genital.

En un ensayo en el que se incluyó a adultos con diabetes mellitus tipo 2 que presentaban ECV o un mayor riesgo de ECV (ensayo 6), el 2,8 % y 9,0 % de los pacientes tratados con placebo y BRENZAVVY, respectivamente, tuvieron al menos un evento de infección micótica genital. En ese ensayo también se informó de infecciones micóticas genitales que provocaron la interrupción del fármaco en el 0 % y el 1,2 % de los

pacientes tratados con placebo y BRENZAVVY, respectivamente. Se informó de balanopostitis en el 0 % y el 2,9 % de los pacientes varones, y de fimosis en el 0,3 % y el 0,5 % de los pacientes varones tratados con placebo y BRENZAVVY, respectivamente. Por lo general, los pacientes tratados con BRENZAVVY que presentaron eventos de fimosis se sometieron a una circuncisión.

Fracturas

En un ensayo en el que se inscribió a adultos con diabetes mellitus de tipo 2 que presentaban ECV establecida o un mayor riesgo de ECV (ensayo 6), las tasas de incidencia de fracturas graves, incluidos los eventos de fractura de cadera y fémur, fueron de 1,4 y 5,4 eventos por 1000 pacientes-años durante el seguimiento en los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente. El desequilibrio en las fracturas graves se observó en los primeros 6 meses de tratamiento y se mantuvo hasta el final del ensayo.

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia por ensayo se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de hipoglucemia general* y grave† en ensayos clínicos controlados con placebo en adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo	**BRENZAVVY**
Monoterapia (24 semanas) (ensayo 1)		
Todos los sujetos	N = 69	N = 138
- General [N (%)]	0 (0)	0 (0)
- Grave [N (%)]	0 (0)	0 (0)
Complemento a la metformina (24 semanas) (ensayo 2)		
Todos los sujetos	N = 159	N = 158
- General [N (%)]	0 (0)	1 (0,6)
- Grave [N (%)]	0 (0)	0 (0)
Complemento al tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia renal moderada (24 semanas) (ensayo 5)β		
Todos los sujetos	N = 155	N = 157
- General [N (%)]	0 (0)	2 (1,3)
- Grave [N (%)]	0 (0)	1 (0,6)
Sujetos que reciben sulfonilurea o insulina basal	N = 109	N = 106
- General [N (%)]	0 (0)	2 (1,9)
- Grave [N (%)]	0 (0)	1 (0,9)
Complemento al tratamiento estándar en pacientes con mayor riesgo cardiovascular (ensayo 6)β		
Todos los sujetos	N = 567	N = 1132
- General [N (%)]	-5 (-11, 1)	23 (2,0)
- Grave [N (%)]	8 (1,4)	10 (0,9)
Sujetos que reciben sulfonilurea o insulina basal	N = 454	N = 923
- General [N (%)]	10 (0,9)	22 (2,4)
- Grave [N (%)]	8 (1,8)	10 (1,1)

* Hipoglucemia general: glucosa plasmática o capilar inferior a 54 mg/dl.

† Hipoglucemia grave: el paciente necesitó ayuda, perdió el conocimiento o sufrió una crisis convulsiva (independientemente de la concentración de glucosa en sangre).

β No se aplicaron restricciones en el tratamiento antihiperglucémico basal (aparte del tratamiento con otro inhibidor de SGLT2) y aproximadamente el 50 % de los pacientes usaban insulina o secretagogo de insulina al inicio.

Erupción cutánea y dermatitis

En el programa clínico de BRENZAVVY, se confirmó que un evento de erupción cutánea y uno de dermatitis podían atribuirse a la interrupción del tratamiento con BRENZAVVY y a la reexposición. Los eventos de erupción cutánea y dermatitis se produjeron el día 37 y el día 3 de la exposición a BRENZAVVY, respectivamente. En un ensayo en el que se incluyó a adultos con diabetes mellitus tipo 2 que presentaban enfermedad cerebrovascular (ECV) o un mayor riesgo de ECV (ensayo 6), el 3,4 % y 5,4 % de los pacientes tratados con placebo y BRENZAVVY, respectivamente, tuvieron al menos un evento de erupción cutánea.

Sepsis

BRENZAVVY se asoció a un mayor riesgo de eventos de sepsis/choque séptico, incluidos eventos que pueden haber causado o contribuido a la muerte, en un ensayo en el que se inscribió a adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tenían ECV establecida o presentaban un mayor riesgo de ECV (ensayo 6). Se produjeron eventos de sepsis en 2 (0,4 %) y 14 (1,2 %) pacientes tratados con placebo y BRENZAVVY en el ensayo, respectivamente. De estos, 1 evento de sepsis que se produjo en los pacientes tratados con placebo y 3 eventos que se produjeron en los pacientes tratados con BRENZAVVY estuvieron relacionados con infecciones urinarias.

Anomalías analíticas

Cambios en la creatinina sérica y la TFGe

En las semanas siguientes al inicio del tratamiento con BRENZAVVY, se produce un aumento de la creatinina sérica y una disminución de la TFGe, que se estabiliza en la semana 6 a 12. En un ensayo en el que se inscribió a adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ensayo 5), se observó un cambio medio en la creatinina sérica de 0,0 mg/dl y una disminución de la TFGe de 0,1 ml/min/1,73 m^2 en el grupo de placebo en comparación con un aumento medio de la creatinina sérica de 0,1 mg/dl y una disminución media de la TFGe de 4,6 ml/min/1,73 m^2 con BRENZAVVY, en las primeras 6 semanas de tratamiento. En un ensayo en el que se inscribió a adultos con diabetes mellitus de tipo 2 que presentaban ECV establecida o un mayor riesgo de ECV (ensayo 6), se observó una disminución inicial de la TFGe en las semanas siguientes al inicio del tratamiento (cambios de la TFGe desde el inicio hasta la semana 12 de 0 y -3,1 ml/min/1,73 m^2 en los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente). Los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en los cambios tempranos de la función renal observados con BRENZAVVY, ya que se revierten tras la interrupción del tratamiento.

Aumentos del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c)

En un conjunto de dos ensayos clínicos controlados con placebo (ensayos 1 y 2), la media del LDL-c disminuyó en 3,8 mg/dl (3,7 %) en los pacientes tratados con placebo (N = 195) y aumentó en 1,7 mg/dl (1,6 %) en los pacientes tratados con BRENZAVVY (N = 247) en la semana 24. En un ensayo en el que se inscribió a adultos con diabetes mellitus tipo 2 que presentaban ECV establecida o un mayor riesgo de ECV (ensayo 6), el LDL-c aumentó en 3 mg/dl (3,2 %) y 3 mg/dl (4,1 %) con placebo y BRENZAVVY, respectivamente, en la semana 24.

Aumentos de la hemoglobina y el hematocrito

En un conjunto de dos ensayos controlados con placebo (ensayos 1 y 2), los cambios medios en la hemoglobina, desde el inicio hasta la semana 24, fueron de -0,3 g/dl (-2,1 %) con placebo y de 0,4 g/dl (2,9 %) con BRENZAVVY. En el mismo conjunto, los cambios medios en el hematocrito, desde el inicio hasta la semana 24, fueron del -0,6 % con placebo y del 1,3 % con BRENZAVVY 20 mg. Menos pacientes tratados con placebo (0,5 %) presentaron aumentos de >2 g/dl en la hemoglobina con respecto al inicio en comparación con aquellos tratados con BRENZAVVY (4,9 %). Se observaron aumentos en la hemoglobina de >3 g/dl con respecto al inicio en el 0 % de los pacientes tratados con placebo en comparación con el 0,7 % de los pacientes tratados con BRENZAVVY.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Consultar la Tabla 4 para conocer las interacciones clínicamente significativas con BRENZAVVY.

Tabla 4. Interacciones clínicamente significativas con BRENZAVVY

Inductores enzimáticos de UGT	
Impacto clínico	Los inductores enzimáticos de UGT pueden reducir significativamente la exposición a BRENZAVVY y reducir la eficacia *[consultar la sección Farmacología clínica (12.3)]*.
Intervención	Considerar añadir otro agente antihiperglucémico en pacientes que requieran un control de la glucemia adicional.
Uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina	
Impacto clínico	El riesgo de sufrir hipoglucemia aumenta cuando BRENZAVVY se utiliza en combinación con insulina o secretagogo de insulina.

Intervención	Puede necesitarse una dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con BRENZAVVY.
Litio	
Impacto clínico	El uso concomitante con inhibidores de SGLT2 ,como BRENZAVVY, puede disminuir las concentraciones séricas de litio.
Intervención	Supervisar la concentración sérica de litio con más frecuencia tras el inicio y la interrupción de BRENZAVVY.
Pruebas positivas de glucosa en orina	
Impacto clínico	Los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina y dan lugar a pruebas positivas de glucosa en orina.
Intervención	No se recomienda controlar la glucemia con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para controlar la glucemia.
Interferencia en el análisis de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)	
Impacto clínico	Las mediciones de 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2.
Intervención	No se recomienda controlar la glucemia con el análisis de 1,5-AG. Utilice métodos alternativos para controlar la glucemia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

De acuerdo con los datos en animales que muestran eventos adversos renales, BRENZAVVY no se recomienda durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Los datos disponibles sobre el uso de BRENZAVVY durante el embarazo son insuficientes para determinar un riesgo de anomalías congénitas importantes, aborto espontáneo, u otros resultados adversos maternos o fetales asociado al fármaco. Existen riesgos para la madre y el feto asociados a una diabetes mal controlada en el embarazo *(consultar la sección Consideraciones clínicas).*

En estudios con animales, se observó dilatación adversa de la pelvis y los túbulos renales en ratas que no fueron completamente reversibles cuando se administró bexagliflozina durante un período de desarrollo renal correspondiente al final del segundo y tercer trimestre del embarazo humano a exposiciones 11 veces la dosis clínica de 20 mg *(consultar la sección Datos).*

El riesgo estimado por antecedentes de anomalías congénitas importantes es del 6 % al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c periconcepcional del >7 % y se ha informado que es de hasta el 20 % al 25 % en mujeres con una HbA1c periconcepcional del >10 %. Se desconoce el riesgo estimado por antecedentes de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado por antecedentes de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La hipoglucemia y la hiperglucemia se producen con más frecuencia durante el embarazo en pacientes con diabetes pregestacional. La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de sufrir cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones en el parto. Además, aumenta el riesgo fetal de anomalías congénitas importantes, mortinatos y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en animales

La bexagliflozina administrada a ratas jóvenes en dosis de 0,3, 3 o 30 mg/kg/día mediante sonda oral desde el día 21 posnatal hasta el día 90 provocó un aumento basado en la dosis en la incidencia y gravedad de la dilatación pélvica y tubular renal en dosis de ≥3 mg/kg (11 veces la dosis clínica de 20 mg según el área bajo la

curva [ABC]). Estos resultados se produjeron con la exposición al fármaco durante los períodos de desarrollo renal en ratas equivalentes al segundo y tercer trimestre de desarrollo renal humano y no se revirtieron por completo después de un período de recuperación de 1 mes.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró bexagliflozina en dosis de 7, 40 y 200 mg/kg/día (ratas) y de 5, 25 y 150 mg/kg/día (conejos) durante la organogénesis. No se observaron efectos adversos en el desarrollo de ratas con dosis de hasta 200 mg/kg/día (551 veces la dosis clínica de 20 mg según el ABC). Se observó una reducción del peso corporal materno, letalidad embrionaria y malformaciones fetales en conejos con dosis de 150 mg/kg/día (368 veces la dosis clínica de 20 mg según el ABC).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, la bexagliflozina se administró a ratas madres mediante sonda oral durante la organogénesis y hasta el destete en dosis de 7, 40 o 200 mg/kg/día. La mortalidad materna se produjo con una dosis de ≥40 mg/kg (79 veces la dosis clínica de 20 mg según el ABC), sobre todo después del parto. Se observó una reducción del peso corporal en el embarazo, un aumento de la pérdida posterior a la implantación y un menor tamaño de la camada con una dosis de 200 mg/kg (361 veces la dosis clínica de 20 mg según el ABC). En las crías, se observó un menor aumento de peso corporal y una menor supervivencia con la dosis de 200 mg/kg; estos se produjeron en presencia de toxicidad materna significativa.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de bexagliflozina en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. La bexagliflozina se excreta por la leche de ratas lactantes *(consultar la sección Datos).* Cuando un fármaco está presente en la leche animal, también es probable que esté presente en la leche humana. Dado que el riñón humano se desarrolla en el útero y durante los primeros 2 años de vida, cuando puede producirse una exposición durante la lactancia, puede existir un riesgo para el riñón humano en desarrollo. Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en un lactante, incluido que bexagliflozina afecte al desarrollo renal posnatal, indicar a los pacientes que no se recomienda el uso de BRENZAVVY durante la lactancia.

Datos

La bexagliflozina estaba presente en la leche de rata con un cociente leche/plasma de aproximadamente 2. La concentración de bexagliflozina en la leche animal no predice necesariamente la concentración de bexagliflozina en la leche humana.

Las ratas jóvenes con exposición directa a bexagliflozina presentaron un riesgo para el riñón en desarrollo (dilatación de la pelvis renal y tubular) durante el período de desarrollo renal en ratas correspondiente al final del segundo y tercer trimestre del desarrollo renal humano.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRENZAVVY en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En 9 ensayos clínicos de BRENZAVVY, 1047 (40,6 %) pacientes de 65 años o más y 212 (8,2 %) pacientes de 75 años o más estuvieron expuestos a BRENZAVVY *[consultar la sección Estudios clínicos (14)]*.

En uno de los nueve ensayos se incluyó a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentaban ECV o un mayor riesgo de ECV (ensayo 6), e incluyeron un total de 571 (50 %) pacientes de 65 años o más y 113 (10 %) pacientes de 75 años o más tratados con BRENZAVVY *[consultar la sección Estudios clínicos (14.5)].* No se han observado diferencias generales en la eficacia de BRENZAVVY entre los pacientes de 65 años de edad en adelante y los pacientes adultos más jóvenes. Entre los pacientes de 65 años o más de este ensayo, se informaron eventos de hipovolemia en el 7,6 % y el 9,8 % de los pacientes de los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.3)]*.

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda BRENZAVVY en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 debido a la disminución del efecto hipoglucemiante de BRENZAVVY y a la reducción de la producción de orina en estos pacientes *[consultar la sección Farmacología clínica (12.3)]*. La dosis recomendada para pacientes con una TFGe superior o igual a 30 ml/min/1,73 m^2 es la misma dosis recomendada para pacientes con función renal normal *[consultar la sección Posología y administración (2.1)].*

La seguridad y eficacia de BRENZAVVY en adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (TFGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m^2) se evaluaron en el ensayo 5 *[consultar la sección Estudios clínicos (14.4)]*. Los estudios de eficacia y seguridad con BRENZAVVY no incluyeron a pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m^2.

Los pacientes tratados con BRENZAVVY que tienen insuficiencia renal pueden ser más propensos a sufrir reacciones adversas asociadas al tratamiento, incluidas infección micótica vaginal, aumento de la micción y sed, y pueden tener un mayor riesgo de hipovolemia y lesión renal aguda *[consultar las secciones Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)]*.

8.7 Insuficiencia hepática

BRENZAVVY no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en esta población de pacientes. La dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada es la misma que la dosis recomendada para pacientes con función hepática normal *[consultar la sección Farmacología clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSIS

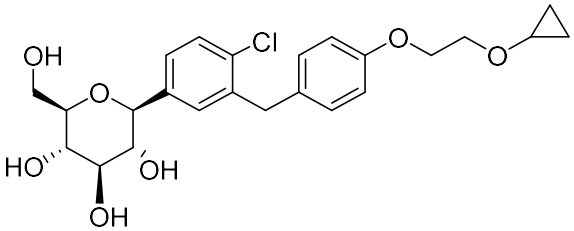
En caso de sobredosis de BRENZAVVY, considerar ponerse en contacto con la línea de asistencia (1-800-222-1222) o un médico toxicólogo para obtener recomendaciones adicionales sobre el tratamiento de la sobredosis. Emplear las medidas de apoyo habituales según el estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de bexagliflozina mediante hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de BRENZAVVY para administración por vía oral contienen bexagliflozina, un inhibidor de SGLT2.

El nombre químico de la bexagliflozina es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

La fórmula molecular es $C_{24}H_{29}ClO_7$ y el peso molecular es de 464,94 g/mol. La fórmula estructural es la siguiente:



La bexagliflozina es un polvo de color blanco/blanquecino a amarillo pálido. Es muy ligeramente soluble en agua y libremente soluble en metanol, acetona, etilenglicol y propilenglicol. Es ligeramente soluble en heptano, ciclohexano y tolueno. La bexagliflozina cristalina no es higroscópica.

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de bexagliflozina y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, dibehenato de glicerilo, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de polietileno y poloxámero 188. Además, el ingrediente del recubrimiento con película, Opadry® II azul 85F99153, contiene los ingredientes inactivos FD&C azul n.º 1/lago de aluminio azul brillante FCF y FD&C azul n.º 2/lago de aluminio carmín de índigo, macrogol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La bexagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el cual es responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa del filtrado glomerular renal en el túbulo renal proximal. Al inhibir el SGLT2, la bexagliflozina reduce la reabsorción renal de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal de la glucosa, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa.

12.2 Farmacodinámica

Excreción de la glucosa en orina y volumen de orina

Se observaron aumentos basados en la dosis en la excreción de glucosa en orina (UGE) acompañados de aumentos en el volumen de orina en sujetos sanos y en adultos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dosis únicas y múltiples de bexagliflozina. El análisis de respuesta a la dosis indica que 20 mg de bexagliflozina proporciona una UGE casi máxima. Se mantuvo una UGE elevada después de la administración de dosis múltiples.

Electrofisiología cardíaca

A 5 veces la dosis recomendada, la bexagliflozina no prolonga el intervalo QT corregido en ningún grado clínicamente significativo.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de bexagliflozina es similar en sujetos sanos y adultos con diabetes mellitus tipo 2. Después de la administración en ayunas, la $C_{máx}$ media y el $ABC_{0-\infty}$ fueron de 134 ng/ml y 1162 ng·h/ml, respectivamente. La bexagliflozina no muestra una farmacocinética basada en el tiempo y se acumula en plasma hasta un ~20 % después de la administración de dosis múltiples.

Absorción

Tras la administración oral de BRENZAVVY, se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas de bexagliflozina entre 2 y 4 horas después de la dosis, y se pueden retrasar si se toma después de una comida o con medicamentos que ralentizan el vaciado gástrico. La $C_{máx}$ y el ABC plasmáticos de la bexagliflozina aumentan de forma proporcional a la dosis después de la administración de dosis únicas de 3 mg (0,15 veces la dosis recomendada) a 90 mg (4,5 veces la dosis recomendada).

Efecto de los alimentos

La administración de BRENZAVVY después del consumo de una comida estándar rica en grasas y calorías aumentó el $C_{máx}$ y el ABC en un 31 % y un 10 %, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La mediana de $T_{máx}$ aumentó a las 5 horas. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de bexagliflozina no se consideran clínicamente relevantes *[consultar la sección Posología y administración (2.2)]*.

Distribución

La bexagliflozina se une a la proteína plasmática en alrededor de un 93 %. Ni la insuficiencia renal ni la hepática alteran sustancialmente la unión a proteínas. El volumen de distribución aparente es de 262 l.

Eliminación

Metabolismo

La bexagliflozina se metaboliza sobre todo por la UGT1A9 y, en menor medida, por el CYP3A. En el plasma, el metabolito más abundante es el 3′-*O*-glucurónido farmacológicamente inactivo, que constituye el 32,2 % del compuesto original del ABC en un estudio de trazadores marcados radiológicamente. No se espera que ninguno de los metabolitos tenga efectos farmacológicos clínicamente relevantes.

Excreción

La depuración oral aparente de bexagliflozina es de 19,1 l/h mediante modelos farmacocinéticos poblacionales. La semivida de eliminación terminal aparente de bexagliflozina fue de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de una solución de [^{14}C]-bexagliflozina por vía oral a sujetos sanos, se recuperó el 91,6 % de la radioactividad de entrada, el 51,1 % en las heces, la mayoría como bexagliflozina, y el 40,5 % en la orina, en gran medida como el 3′-*O*-glucurónido. La proporción de radioactividad de entrada recuperada como bexagliflozina en orina y heces fue del 1,5 % y del 28,7 %, respectivamente.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de farmacología clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a 89 ml/min/1,73 m^2), moderada (TFGe de 30 a 59 ml/min/1,73 m^2) y grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m^2), el ABC de bexagliflozina fue un 7 %, 34 % y 54 % mayor que en pacientes con una función

renal normal, respectivamente, después de la administración de una única dosis de 20 mg de BRENZAVVY. Estos aumentos en el ABC de bexagliflozina no se consideran clínicamente significativos.

En consonancia con el mecanismo de acción de bexagliflozina, la UGE de 24 horas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada y grave fue un 17 %, 60 % y 83 % inferior a la de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal, respectivamente. Por lo tanto, larespuesta farmacodinámica hipoglucemiante a bexagliflozina disminuye con el aumento de la gravedad de la insuficiencia renal*[consultar las secciones Posología y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.3), Uso en poblaciones específicas (8.6) y Estudios clínicos (14)].* Se desconoce el impacto de la hemodiálisis en la exposición a la bexagliflozina.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según la puntuación de Child-Pugh), el ABC de bexagliflozina aumentó en un 28 % y la $C_{máx}$ aumentó en un 6,3 % en comparación con los sujetos con función hepática normal. Estos aumentos en el ABC y la $C_{máx}$ de bexagliflozina no se consideran clínicamente significativos. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de clase C (grave) según la puntuación de Child-Pugh *[consultar la sección Uso en poblaciones específicas (8.7)].*

Efectos de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el peso corporal, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de bexagliflozina.

Estudios de interacción farmacológica

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

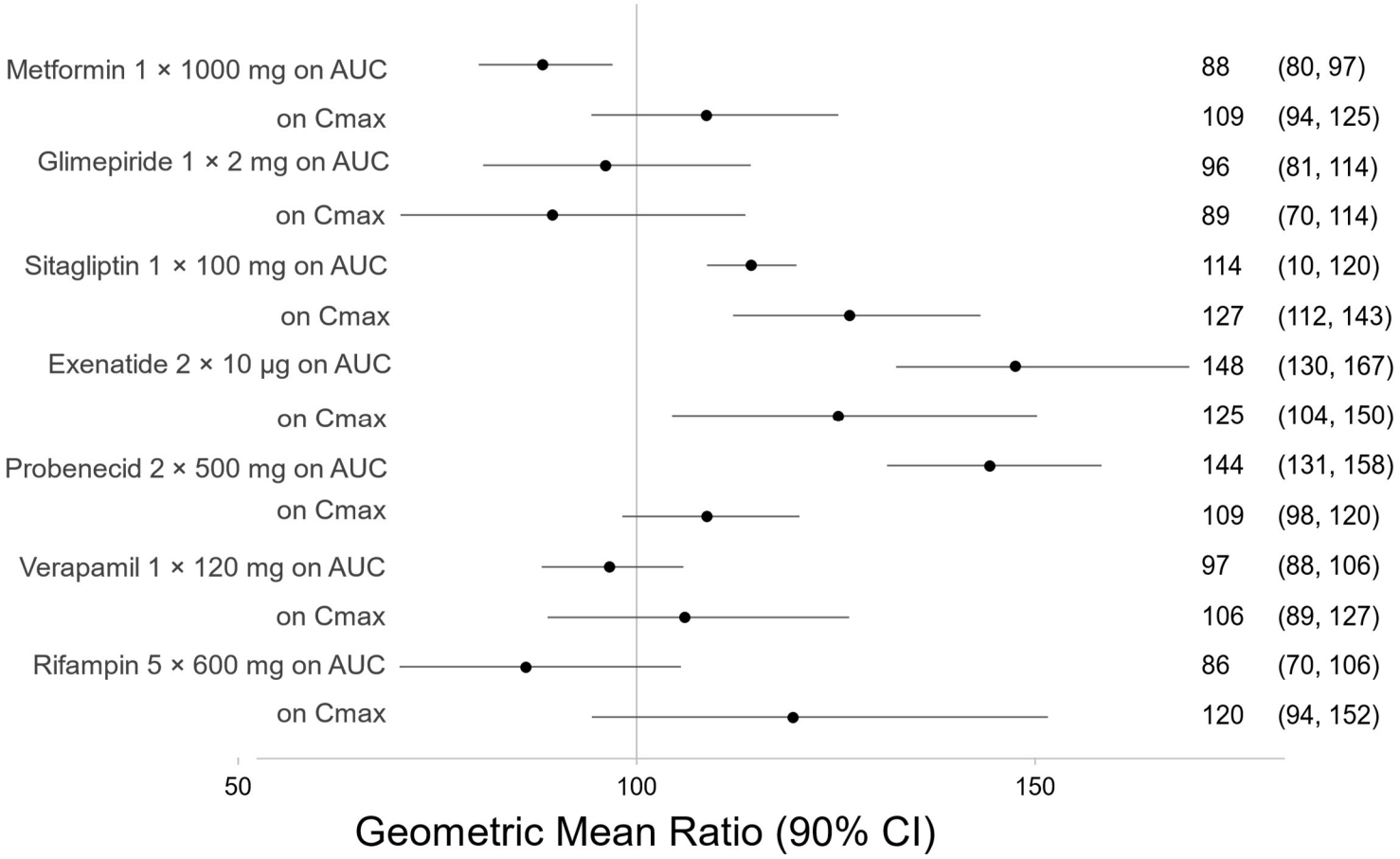
En función de estudios *in vitro*, no se espera que bexagliflozina inhiba las isoenzimas del CYP450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 ni induzca el CYP 1A2, 2C19 y 3A4 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

No se espera que la bexagliflozina inhiba los transportadores de fármacos, incluidas las proteínas de resistencia del cáncer de mama (BRCP), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3), los transportadores de aniones (OAT1, OAT3), los transportadores de cationes orgánicos (OCT1, OCT2) y los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE1, MATE2-K) en concentraciones plasmáticas relevantes clínicamente. La bexagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P).

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

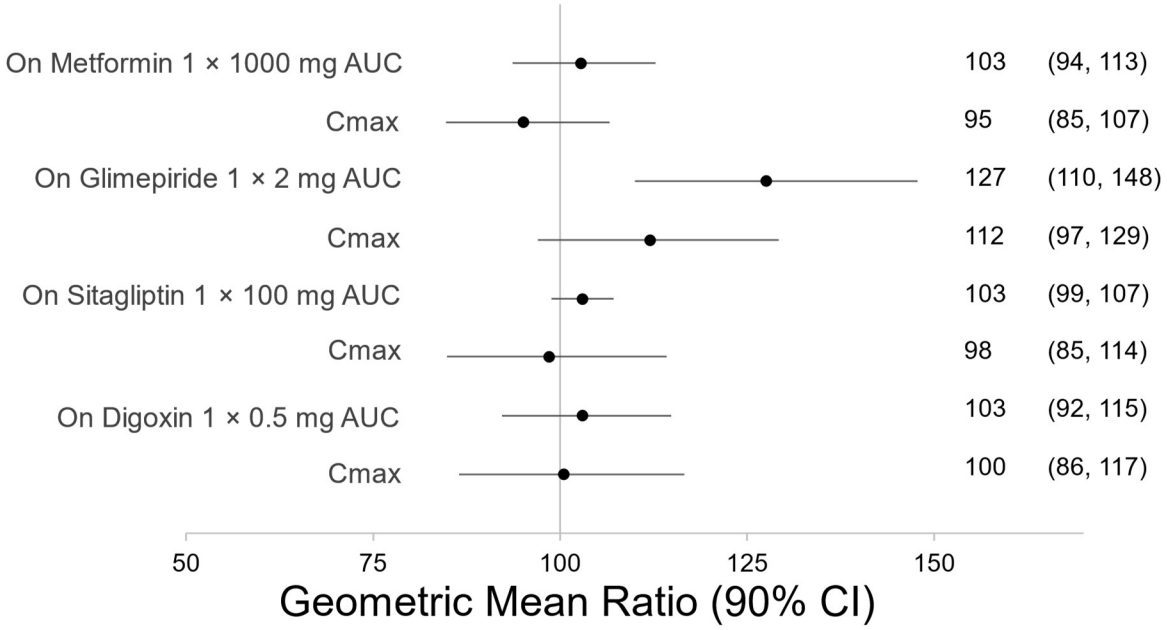
No hay cambios clínicamente significativos en la exposición a la bexagliflozina cuando se toma con metformina, glimepirida, sitagliptina, exenatida, probenecid o verapamilo (Figura 1). La bexagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, sitagliptina y digoxina (Figura 2).

Figura 1. Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de la bexagliflozina



Nota: En la administración de rifampicina durante 5 días, el régimen puede no representar el máximo impacto sobre la exposición a bexagliflozina. Todas las demás fueron dosis de un solo día (una vez al día o dos veces al día).

Figura 2. Efecto de la bexagliflozina sobre la farmacocinética de otros fármacos



Nota: Administración de un solo día.

13 TOXICOLOGÍA DE LA FASE PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La carcinogénesis se evaluó en estudios de 2 años en ratones CD-1 por sonda oral con dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día y en ratas Sprague-Dawley (SD) con dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día. En ratas macho, la dosis se redujo a 1, 3 y 10 mg/kg/día en la semana 73 debido a una exacerbación de la nefropatía progresiva crónica que provocó un exceso de mortalidad. No hubo hallazgos neoplásicos relacionados con el fármaco en ratones o ratas con las dosis más altas probadas que representaran hasta 156 veces (ratones) y 68 veces (ratas) la dosis clínica de 20 mg basada en el ABC.

Mutagénesis

La bexagliflozina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en el análisis de Ames de mutagenicidad bacteriana *in vitro*, el análisis de células *CHO in vitro*, un análisis de micronúcleos *in vivo* en ratas y un estudio de síntesis de ADN hepático no programado *in vivo* en ratas.

Deterioro de la fertilidad

La bexagliflozina no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano en ratas macho o hembra en ninguna dosis, incluso la dosis más alta de 200 mg/kg/día, que dio lugar a exposiciones de 280 veces (hombres) y 439 veces (mujeres) a la dosis clínica de 20 mg (según el ABC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de los ensayos clínicos

BRENZAVVY se ha estudiado como monoterapia (ensayo 1) y en combinación con metformina en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (ensayos 2, 3 y 4) *[consultar los Estudios clínicos (14.2 y 14.3)].* BRENZAVVY también se ha estudiado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ensayo 5) *[consultar la sección Estudios clínicos (14.4)]*, y en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y con ECV establecida o con un mayor riesgo de ECV (ensayo 6) *[consultar la sección Estudios clínicos (14.5)].*

El tratamiento con BRENZAVVY redujo la hemoglobina A1c (HbA1c) en comparación con el placebo; además, la eficacia no fue inferior a la glimepirida (ajustada de manera ascendente hasta una dosis máxima de 6 mg) y la sitagliptina 100 mg una vez al día (consultar los ensayos 3 y 4). La reducción de la HbA1c a causa de BRENZAVVY se produjo en todos los subgrupos de edad, sexo, raza y región geográfica.

14.2 Control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2: monoterapia (ensayo 1)

Un total de 207 adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada (HbA1c entre el 7 % y el 10,5 %) mediante dieta y ejercicio participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de 24 semanas (NCT02715258; denominado Ensayo 1) para evaluar la eficacia de la monoterapia con BRENZAVVY. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo o habían interrumpido un único tratamiento antihiperglucémico oral de ≥6 semanas antes de entrar en un período de preinclusión, simple ciego y con placebo de 2 semanas. Una vez completado el período de preinclusión, fueron aleatorizados (1:2) a placebo o BRENZAVVY 20 mg administrados por vía oral una vez al día. La edad media de la población era de 55 años y el 4 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 48 % eran varones, y el 74 % eran blancos, el 10 % eran asiáticos, el 15 % eran negros y el 1 % eran de otras razas. El 52 % eran hispanos/latinos.

En la semana 24, el tratamiento con BRENZAVVY produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (consultar la Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la glucemia en un ensayo de monoterapia controlado con placebo de 24 semanas de BRENZAVVY en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (ensayo 1)

	Placebo N = 69	BRENZAVVY N = 138
HbA1c (%)		
Media inicial	7,9	8,1
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [a]	-0,1 (0,1)	-0,5 (0,1)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-0,4 (-0,6, -0,1)*	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c del <7 % [b]	20 %	31 %
GPA (mg/dl)		
Media inicial	170	169
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [c]	-3 (4)	-16 (3)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-14 (-24, -3)	

SE: Error estándar; IC: intervalo de confianza; GPA: Glucosa plasmática en ayunas

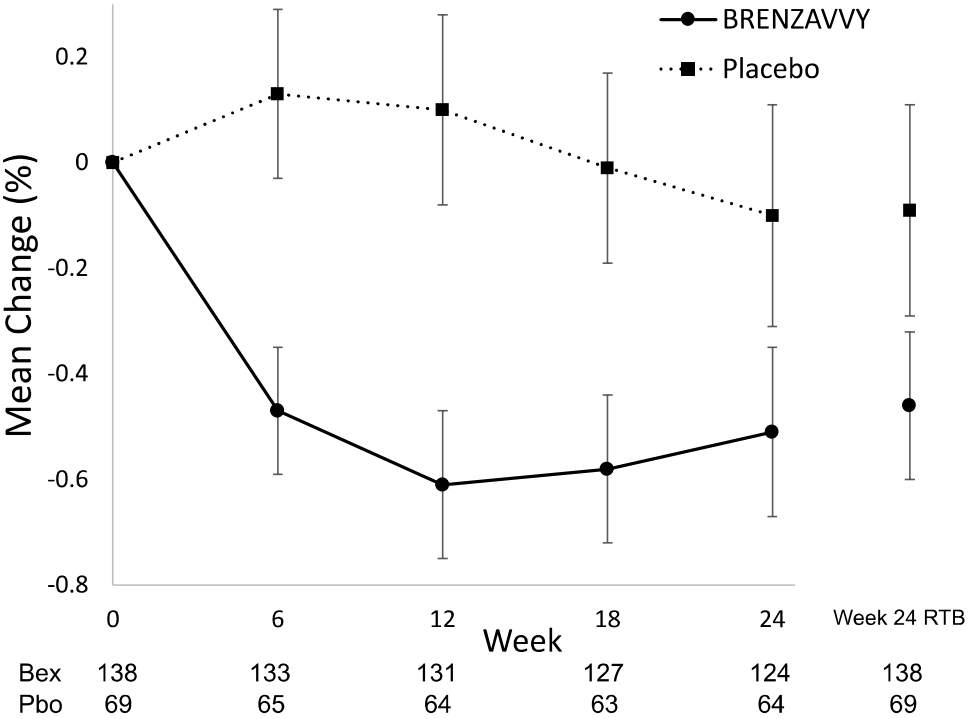
***** Estadísticamente significativo (valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,025)

[a] Intención de tratar a la población. Se utilizó ANCOVA para analizar los datos con los valores imputados mediante el análisis del valor inicial para los datos faltantes en la semana 24 (un 9 % y 7 % para bexagliflozina y placebo, respectivamente). El modelo ANCOVA incluyó el tratamiento, el país, el estado de tratamiento antidiabético de base (sin tratamiento previo o no) y el valor inicial de HbA1c como covariable.

[b] Proporción bruta utilizando valores de HbA1c imputados para los datos faltantes en la semana 24 y promediados en conjuntos de datos imputados múltiples.

[c] Mismo modelo que para el criterio de valoración de HbA1c, pero con la GPA inicial en lugar de la HbA1c inicial como covariable.

Figura 3. Cambio medio desde el inicio en la HbA1c (%) por tiempo y tratamiento



Las líneas verticales representan los intervalos de confianza del 95 %. Los cambios medios de mínimos cuadrados en la HbA1c del grupo de tratamiento desde el inicio se calcularon mediante un modelo ANCOVA utilizando los datos observados para las visitas intermedias. Debajo del gráfico, se muestra la cantidad de pacientes por grupo por medición. Los resultados del análisis de retorno al valor inicial (RTB) en la semana 24 se representan a la derecha por separado.

14.3 Control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2: terapia combinada (ensayos 2, 3 y 4)

Tratamiento combinado complementario con metformina (ensayo 2)

Un total de 317 adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada (HbA1c entre el 7,5 % y el 10,5 %) mediante monoterapia con metformina (≥1000 mg/día o ≥1500 mg/día durante ≥8 semanas, dependiendo del país) participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de 24 semanas (NCT03259789; denominado ensayo 2) para evaluar la eficacia de la combinación de BRENZAVVY con metformina. Los pacientes entraron en un período de preinclusión con placebo, simple ciego, de 1 semana de duración, y fueron aleatorizados (1:1) a placebo o BRENZAVVY 20 mg administrados por vía oral una vez al día además del tratamiento de base con metformina. La edad media de la población era de 56 años y el 4 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 61 % eran varones, y el 31 % eran blancos, el 50 % eran asiáticos, el 17 % eran negros y el 2 % eran de otras razas. El 21 % eran hispanos/latinos.

En la semana 24, el tratamiento con BRENZAVVY produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (consultar la Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la glucemia en un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de BRENZAVVY en combinación con metformina en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (ensayo 2)

	Placebo N = 159	**BRENZAVVY N = 158**
HbA1c (%)		
Media inicial	8,5	8,6
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [a]	-0,5 (0,1)	-1,0 (0,1)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-0,5 (-0,7, -0,3)*	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c del <7 % [b]	10 %	26 %
GPA (mg/dl)		
Media inicial	190	186
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [c]	-20 (3)	-42 (3)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-22 (-31, -12)	

SE: Error estándar; IC: intervalo de confianza; GPA: Glucosa plasmática en ayunas

* Estadísticamente significativo (valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,025)

[a] Intención de tratar a la población. Se utilizó ANCOVA para analizar los datos con los valores imputados mediante el análisis del valor inicial para los datos faltantes en la semana 24 (un 10 % y 9 % para bexagliflozina y placebo, respectivamente). El modelo ANCOVA incluyó el tratamiento, el valor inicial de HbA1c y el país (EE. UU. o Japón).

[b] Proporción bruta utilizando valores de HbA1c imputados para los datos faltantes en la semana 24 y promediados en conjuntos de datos imputados múltiples.

[c] Mismo modelo que para el criterio de valoración de HbA1c, pero con la GPA inicial en lugar de la HbA1c inicial como covariable.

Ensayo controlado con tratamiento activo frente a glimepirida como tratamiento complementario con metformina (ensayo 3)

Un total de 426 adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada (HbA1c entre el 7 % y el 10,5 %) mediante monoterapia con metformina participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con tratamiento activo de 60 semanas (NCT02769481; denominado ensayo 3) para evaluar la eficacia de la combinación de BRENZAVVY con metformina. Los pacientes que recibieron metformina (≥1500 mg/día) como monoterapia entraron en un período de preinclusión con placebo, simple ciego de 2 semanas; los pacientes que recibieron metformina y otro agente hipoglucémico oral se inscribieron si interrumpieron el segundo fármaco durante al menos 6 semanas. Tras completar el período de preinclusión, se aleatorizaron (1:1) a glimepirida o BRENZAVVY 20 mg administrados por vía oral una vez al día además del tratamiento de base con metformina. El tratamiento con glimepirida se inició con 2 mg/día y se ajustó de manera ascendente hasta alcanzar la dosis de 6 mg/día o la dosis máxima tolerada por debajo de 6 mg/día. El ajuste ascendente de la dosis de glimepirida se realizó hasta la semana 6 del período de tratamiento de 60 semanas.

La dosis diaria media de glimepirida fue de 5,4 mg (la dosis máxima aprobada en Estados Unidos es de 8 mg al día). Al 81 % de los pacientes del grupo de glimepirida se les ajustó la dosis de manera ascendente hasta alcanzar los 6 mg al día. La edad media de la población era de 60 años y el 5 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 58 % eran varones, y el 94 % eran blancos, el 3 % eran asiáticos, el 2 % eran negros y el 1 % eran de otras razas. El 22 % eran hispanos/latinos.

Resultados de la glucemia

BRENZAVVY no fue inferior a glimepirida en el cambio en la HbA1c con respecto al inicio después de 60 semanas de tratamiento (consultar la Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de la glucemia en un ensayo con tratamiento activo de 60 semanas que compara BRENZAVVY con glimepirida como tratamiento complementario en adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina (ensayo 3)

	Glimepirida N = 213	**BRENZAVVY N = 213**
HbA1c (%)		
Media inicial	8,0	8,0
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [a]	-0,6 (0,1)	-0,7 (0,1)
Diferencia con respecto a glimepirida [media ajustada] (IC del 95 %)	-0,0 (-0,2, 0,1)[b]	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c del <7 % [c]	33 %	35 %
GPA (mg/dl)		
Media inicial	174	172
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [d]	-14 (3)	-22 (2)
Diferencia con respecto a glimepirida [media ajustada] (IC del 95 %)	-8 (-15, -1)	

SE: Error estándar; IC: intervalo de confianza; GPA: Glucosa plasmática en ayunas

[a] Intención de tratar a la población. Se utilizó ANCOVA para analizar los datos con los valores imputados mediante el análisis del valor inicial para los datos faltantes en la semana 60 (un 9 % y 10 % para bexagliflozina y glimepirida, respectivamente). El modelo ANCOVA incluyó el tratamiento, la región, el estado del tratamiento de base (solo metformina o metformina más otro agente hipoglucémico oral), la TFGe al inicio (≥90 frente a <90 ml/min/1,73 m^2) y el valor inicial de HbA1c. La no inferioridad se declara si el límite superior del intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de la glimepirida está por debajo de 0,35.

[b] No inferior.

[c] Proporción bruta utilizando valores de HbA1c imputados para los datos faltantes en la semana 60 y promediados en conjuntos de datos imputados múltiples.

[d] Mismo modelo que para el criterio de valoración de HbA1c, pero con la glucosa plasmática en ayunas (GPA) inicial en lugar de la HbA1c inicial como covariable.

Resultados del peso corporal y la presión arterial sistólica

El peso corporal medio inicial en pacientes con un IMC inicial de ≥25 kg/m^2 fue de 92 kg (N = 202) y 90 kg (N = 201) en los grupos de glimepirida y BRENZAVVY, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 60 en esta población fueron de 0,6 kg y -3,4 kg en los grupos de glimepirida y BRENZAVVY, respectivamente. La diferencia con glimepirida (IC del 95 %) con respecto a BRENZAVVY fue de -4,0 kg (-4,8, -3,2).

La media de la presión arterial sistólica (PAS) inicial en pacientes con valores iniciales de ≥140 mmHg fue de 149 mmHg en los grupos de glimepirida (N = 75) y BRENZAVVY (N = 78). Los cambios medios en la PAS desde el inicio hasta la semana 60 en esta población fueron de -6,2 mmHg y -12,9 mmHg en los grupos de glimepirida y BRENZAVVY, respectivamente. La diferencia con glimepirida (IC del 95 %) con respecto a BRENZAVVY fue de -6,8 mmHg (-10,8, -2,6).

Ensayo controlado con tratamiento activo frente a sitagliptina como tratamiento complementario con metformina (ensayo 4)

Un total de 384 adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada (HbA1c entre el 7 % y el 11 %) mediante monoterapia con metformina participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico,

controlado con tratamiento activo de 24 semanas (NCT03115112; denominado ensayo 4) para evaluar la eficacia de la combinación de BRENZAVVY con metformina. Los pacientes que recibieron monoterapia con metformina (≥1500 mg/día para ≥8 semanas) entraron en un período de preinclusión con placebo, simple ciego de 1 semana de duración, y fueron aleatorizados a sitagliptina 100 mg o BRENZAVVY 20 mg administrados por vía oral una vez al día además del tratamiento de base con metformina. La edad media de la población era de 59 años y el 4 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 64 % eran varones, y el 82 % eran blancos, el 16 % eran asiáticos y el 2 % eran negros. El 3 % eran hispanos/latinos.

BRENZAVVY no fue inferior a sitagliptina en el cambio en la HbA1c con respecto al inicio después de 24 semanas de tratamiento.

Tabla 8. Resultados de la glucemia en un ensayo con tratamiento activo de 24 semanas que compara BRENZAVVY con sitagliptina como tratamiento complementario en adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina (ensayo 4)

	Sitagliptina N = 193	**BRENZAVVY N = 191**
HbA1c (%)		
Media inicial	8,0	7,9
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [a]	-0,9 (0,1)	-0,8 (0,1)
Diferencia con respecto a sitagliptina [media ajustada] (IC del 95 %)	0,1 (-0,1, 0,2) [b]	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c del <7 % [c]	45 %	40 %
GPA (mg/dl)		
Media inicial	180	176
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [d]	-26 (2)	-31 (2)
Diferencia con respecto a sitagliptina [media ajustada] (IC del 95 %)	-5 (-11, 1)	

SE: Error estándar; IC: intervalo de confianza; GPA: Glucosa plasmática en ayunas

[a] Intención de tratar a la población. Se utilizó ANCOVA para analizar los datos con los valores imputados mediante el análisis del valor inicial para los datos faltantes en la semana 24 (un 6 % y 2 % para bexagliflozina y sitagliptina, respectivamente). El modelo ANCOVA incluyó el tratamiento, el valor inicial de HbA1c y la región. La no inferioridad se declara si el límite superior del intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de la sitagliptina está por debajo de 0,35.

[b] No inferior.

[c] Proporción bruta utilizando valores de HbA1c imputados para los datos faltantes en la semana 24 y promediados en conjuntos de datos imputados múltiples.

[d] Mismo modelo que para el criterio de valoración de HbA1c, pero con la glucosa plasmática en ayunas (GPA) inicial en lugar de la HbA1c inicial como covariable.

14.4 Control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ensayo 5)

Un total de 312 adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada (HbA1c entre el 7,0 % y el 10,5 %) e insuficiencia renal moderada (TFGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m^2) recibieron BRENZAVVY o placebo en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (NCT02836873; denominado ensayo 5) para evaluar la eficacia de BRENZAVVY. En este ensayo, 77 pacientes tratados con BRENZAVVY tuvieron una TFGe entre 45 y 60 ml/min/1,73 m^2 y 74 pacientes tratados con BRENZAVVY tuvieron una TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m^2. Al inicio, casi todos los pacientes (96 %) recibieron tratamiento con uno o más medicamentos antidiabéticos, incluidos la metformina (37 %), la insulina (58 %), las sulfonilureas (11 %) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (21 %). La edad media de la población era de 70 años y el 29 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 63 % eran varones, y el 55 % eran blancos, el 38 % eran asiáticos, el 5 % eran negros y el 2 % eran de otras razas. El 8 % eran hispanos/latinos. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 16 años, la HbA1c media al inicio fue del 8,0 % y la TFGe media fue de 45 ml/min/1,73 m^2.

En la semana 24, el tratamiento con BRENZAVVY produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de la glucemia en un ensayo controlado con placebo de 24 semanas que evaluó BRENZAVVY como tratamiento complementario a los regímenes de tratamiento estándar para adultos con diabetes mellitus tipo 2 y TFGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m^2 (ensayo 5)

	Placebo N = 155	BRENZAVVY N = 157
HbA1c (%)		
Media inicial	7,9	8,0
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [a]	-0,3 (0,1)	-0,6 (0,1)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-0,3 (-0,4, -0,1)*	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c del <7 % [b]	22 %	33 %
GPA (mg/dl)		
Media inicial	155	156
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [c]	-8 (3)	-22 (3)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-14 (-23, -5)	

SE: Error estándar; IC: intervalo de confianza; GPA: Glucosa plasmática en ayunas

* Estadísticamente significativo (valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,025)

[a] Intención de tratar a la población. Se utilizó ANCOVA para analizar los datos con los valores imputados mediante el análisis del valor inicial para los datos faltantes en la semana 24 (un 3 % y 5 % para bexagliflozina y placebo, respectivamente). El modelo ANCOVA incluyó el tratamiento, la región, el régimen de tratamiento antidiabético de la selección (tratado con insulina u otro), la TFGe inicial (<45 o ≥45 ml/min/1,73 m^2) y el valor inicial de la HbA1c.

[b] Proporción bruta utilizando valores de HbA1c imputados para los datos faltantes en la semana 24 y promediados en conjuntos de datos imputados múltiples.

[c] Mismo modelo que para el criterio de valoración de HbA1c, pero con la GPA inicial en lugar de la HbA1c inicial como covariable.

Resultados del peso corporal

El peso corporal medio inicial en pacientes con un IMC inicial de ≥25 kg/m^2 fue de 89 kg tanto el grupo de placebo (N = 122) como BRENZAVVY (N = 125). Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 24 en esta población fueron de -0,4 kg y -2,1 kg en los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente. La diferencia con el placebo (IC del 95 %) con respecto a BRENZAVVY fue de -1,7 kg (-2,4, -1,0).

14.5 Control de la glucemia y eventos cardiovasculares importantes (MACE) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ensayo 6)

La eficacia de BRENZAVVY se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (NCT02558296; denominado ensayo 6) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada de manera inadecuada (HbA1c entre el 7 % y el 11 %) que tenían ECV establecida (incluidos antecedentes de enfermedad vascular aterosclerótica o de insuficiencia cardíaca) o múltiples factores de riesgo de ECV. No hubo restricciones sobre el uso de medicación antihiperglucémica de base, aparte del tratamiento con un inhibidor de SGLT2. Después de un período de preinclusión, simple ciego, con placebo de 2 semanas, se aleatorizó a 1701 pacientes para recibir placebo (N = 567) o BRENZAVVY 20 mg (N = 1134) por vía oral una vez al día.

Al inicio, casi todos los pacientes (99,4 %) recibieron tratamiento con uno o más medicamentos antidiabéticos, incluidos la metformina (77 %), la insulina (53 %), las sulfonilureas (40 %), los inhibidores de la DPP-4 (13 %) y las tiazolidinedionas (3 %). La edad media de la población era de 64 años y el 11 % de los pacientes eran mayores de 75 años. El 70 % eran varones, y el 77 % eran blancos, el 10 % eran asiáticos, el 9 % eran indios americanos o nativos de Alaska y el 4 % eran negros. El 15 % eran hispanos/latinos. Al inicio, la duración media de la diabetes era de 15 años y la media de la HbA1c era del 8,3 %. La TFGe inicial media era de 78 ml/min/1,73 m^2; el 80 % de los pacientes presentaban una TFGe >60 ml/min/1,73 m^2 y el 20 % de los pacientes presentaban una TFGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m^2.

Respuesta de la glucemia

El tratamiento con BRENZAVVY produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en la semana 24 en comparación con el placebo (consultar la Tabla 10). Además, BRENZAVVY produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo en un subconjunto de

pacientes que usaban insulina basal (N = 902, una diferencia del -0,5 % con respecto al placebo [IC del 95 %: -0,6; -0,4]) y en un subconjunto de pacientes que usaban sulfonilureas de base (N = 313, una diferencia del -0,4 % con respecto al placebo [IC del 95 %: -0,6, -0,2]).

Tabla 10. Resultados de la glucemia en un ensayo de 24 semanas en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y ECV establecida o múltiples factores de riesgo de ECV (ensayo 6)

	Placebo N = 567	**BRENZAVVY N = 1133**
HbA1c (%)		
Media inicial	8,3	8,3
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [a]	-0,4 (0,04)	-0,8 (0,03)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-0,4 (-0,5, -0,4)*	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c del <7 % [b]	17 %	29 %
GPA (mg/dl)		
Media inicial	162	166
Cambio desde el inicio [media ajustada (SE)] [c]	-4 (2)	-23 (1)
Diferencia con respecto al placebo [media ajustada] (IC del 95 %)	-20 (-24, -15)	

SE: Error estándar; IC: intervalo de confianza; GPA: Glucosa plasmática en ayunas
* Estadísticamente significativo (valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,025)
[a] Intención de tratar a la población. Se utilizó ANCOVA para analizar los datos con los valores imputados mediante el análisis del valor inicial para los datos faltantes en la semana 24 (un 7 % y 6 % para bexagliflozina y placebo, respectivamente). El modelo ANCOVA incluyó el tratamiento, la región, la categoría inicial de TFGe (<60 o ≥60 ml/min/1,73 m^2), la categoría inicial del IMC (<25 o ≥25 kg/m^2), los antecedentes de insuficiencia cardíaca (si los hubiera), el uso de insulina o no, y el valor inicial de la HbA1c.
[b] Proporción bruta utilizando valores de HbA1c imputados para los datos faltantes en la semana 24 y promediados en conjuntos de datos imputados múltiples.
[c] Mismo modelo que para el criterio de valoración de HbA1c, pero con la GPA inicial en lugar de la HbA1c inicial como covariable.

Resultados del peso corporal y la presión arterial sistólica

El peso corporal medio inicial en un subgrupo de pacientes con un IMC inicial de ≥25 kg/m^2 fue de 95 kg (N = 522) y 97 kg (N = 1047) en los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente. Los cambios medios desde el inicio hasta la semana 24 fueron de -0,3 kg y -2,7 kg en los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente. La diferencia con el placebo (IC del 95 %) con respecto a BRENZAVVY fue de -2,3 kg (-2,8, -1,9).

La media de la presión arterial sistólica (PAS) inicial en un subgrupo de pacientes con valores iniciales de ≥140 mmHg fue de 150 mmHg en los grupos de placebo (N = 215) y BRENZAVVY (N = 448). Los cambios medios en la PAS desde el inicio hasta la semana 24 fueron de -6,6 mmHg y -9,2 mmHg en los grupos de placebo y BRENZAVVY, respectivamente. La diferencia con el placebo (IC del 95 %) con respecto a BRENZAVVY fue de -2,7 mmHg (-5,2, -0,1).

Resultados de eventos adversos cardiovasculares graves (MACE)

El ensayo 6 se utilizó para evaluar el impacto de BRENZAVVY sobre los MACE (una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y hospitalización por angina inestable). La duración mínima del tratamiento fue de 52 semanas (la duración promedio fue de 2,4 años). En este ensayo, la proporción de pacientes que sufrieron al menos un evento de MACE fue del 10,1 % (57/567) en el grupo de placebo y del 7,9 % (89/1132) en el grupo de BRENZAVVY (4,2 eventos de MACE por 100 años-persona para placebo y 3,3 eventos de MACE por 100 años-persona para BRENZAVVY). No se observó un aumento del riesgo de MACE en el grupo de BRENZAVVY en comparación con el grupo de control [cociente de riesgos estimado de 0,77 (IC del 95 %: 0,56, 1,08)]. El grupo de BRENZAVVY no fue superior al grupo de placebo en relación con la reducción de los MACE.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

Los comprimidos de BRENZAVVY 20 mg son de color azul, oblongos, biconvexos, con bordes biselados, recubiertos con película, con “2” y “2” invertido grabado en un lado.

- Frascos de 30 comprimidos: NDC 82381-2174-1
- Frascos de 90 comprimidos: NDC 82381-2174-2

Almacenamiento y manipulación

Conservar de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °F) *[consultar la Temperatura ambiente controlada según la USP*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Indique al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Prospecto).

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otro tipo de cetoacidosis

Informar a los pacientes que BRENZAVVY puede causar cetoacidosis potencialmente mortal y que la diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos del páncreas (p. ej., antecedentes de pancreatitis o cirugía del páncreas) son factores de riesgo.

Educar a todos los pacientes sobre los factores desencadenantes (como reducción u omisión de la dosis de insulina, infección, reducción de la ingesta calórica, dieta cetogénica, cirugía, deshidratación y alcoholismo) y los síntomas de cetoacidosis (incluidos náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y respiración fatigosa). Informar a los pacientes que la glucemia puede ser normal incluso en presencia de cetoacidosis.

Indicar a los pacientes que se les puede pedir que supervisen los niveles de cetonas. Si se producen síntomas de cetoacidosis, indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con BRENZAVVY y busquen atención médica de inmediato *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.1)].*

Amputación de las extremidades inferiores

Informar a los pacientes del potencial de un mayor riesgo de amputaciones con BRENZAVVY. Asesorar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Indicar a los pacientes que controlen cualquier dolor o sensibilidad nuevos, llagas o úlceras, o infecciones que afecten a la pierna o al pie, y que consulten a un médico de inmediato si presentan dichos signos o síntomas *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Hipovolemia

Informar a los pacientes que puede producirse hipotensión sintomática con BRENZAVVY y aconsejarles que se pongan en contacto con su profesional sanitario si presentan dichos síntomas. Informar a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que deben mantener una ingesta adecuada de líquidos. *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Infecciones del tracto urinario graves

Informar a los pacientes de la posibilidad de sufrir infecciones urinarias, que pueden ser graves. Facilitarles información sobre los síntomas de las infecciones urinarias. Aconsejarles que busquen asesoramiento médico si se producen dichos síntomas *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Hipoglucemia debido al uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Informar a los pacientes de que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar cuando se añade BRENZAVVY a la insulina o a un secretagogo de insulina. Explicar a los pacientes o cuidadores los signos y síntomas de la hipoglucemia *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.5)].*

Fascitis necrosante perineal (gangrena de Fournier)

Informar a los pacientes de que se han producido infecciones necrosantes del perineo (gangrena de Fournier) con BRENZAVVY. Aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica de inmediato si tienen dolor o sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o de la zona desde los genitales hasta el ano, acompañados de fiebre por encima de los 38 °C (100,4 °F) o malestar *[consultar la sección Advertencias y precauciones (5.6)].*

Infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., vulvovaginitis)

Informar a las pacientes de que pueden producirse infecciones vaginales por hongos y facilitarles información sobre los signos y síntomas de estas infecciones. Indicarles las opciones de tratamiento y cuándo buscar asesoramiento médico *[consultar Advertencias y precauciones (5.7)].*

Infecciones micóticas genitales en hombres (p. ej., balanitis o balanopostitis)

Informar a los pacientes varones de que pueden producirse infecciones por hongos en el pene (*p. ej.*, balanitis o balanopostitis), sobre todo en hombres sin circuncidar y en pacientes con infecciones previas. Facilitar información sobre los signos y síntomas de la balanitis y la balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o del prepucio del pene). Indicarles las opciones de tratamiento y cuándo buscar asesoramiento médico *[consultar Advertencias y precauciones (5.7)].*

Embarazo

Aconsejar a las pacientes embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductora del riesgo potencial que supone el tratamiento con BRENZAVVY para el feto. Indicar a las pacientes que informen a su médico si están embarazadas o planean quedarse embarazadas *[consultar la sección Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Lactancia

Indicar a las pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con BRENZAVVY *[consultar la sección Uso en poblaciones específicas (8.2)].*

Pruebas analíticas

Informar a los pacientes de que su orina dará positivo para glucosa mientras toman BRENZAVVY debido a su mecanismo de acción *[consultar la sección Interacciones farmacológicas (7)].*

Dosis omitida

Indicar a los pacientes que tomen BRENZAVVY solo según lo prescrito. Si se omite una dosis, debe tomarse lo antes posible. Indicar a los pacientes que no dupliquen la administración de su siguiente dosis.

Distribuidor:
TheracosBio, LLC
945 Concord Street
Framingham, MA 01701, EE. UU.

BRENZAVVY es una marca comercial registrada de TheracosBio, LLC.

Las demás marcas que figuran en el presente documento son marcas comerciales de sus respectivos propietarios y no son marcas comerciales de TheracosBio, LLC.

Copyright © 2025 TheracosBio, LLC.

Todos los derechos reservados.