

VENTA BAJO RECETA COMPRIIMIDOS RECUBIERTOS VÍA ORAL

Dabicit®

Dapagliflozina

Composición:	
Cada comprimido recubierto de Dabicit® 5 contiene:	
Dapagliflozina.....	5 mg
Excipientes.....	0,5 c.s.
Cada comprimido recubierto de Dabicit® 10 contiene:	
Dapagliflozina.....	10 mg
Excipientes.....	0,5 c.s.

Mecanismo de Acción: Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (Ki: 0,65 nM) de SGLT2. La inhibición de SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco y en la preservación de la función renal. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal. Los beneficios cardíacos y renales de dapagliflozina no dependen únicamente del efecto reductor de la glucosa en la sangre y no se limitan a los pacientes con diabetes, como se demostró en los estudios DAPA-HF y DAPA-CKD.

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. Por tanto, en sujetos con glucosa sanguínea normal, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejora de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA-β en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina. El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón. 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 observó una excreción de 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 aumentaron 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).

Farmacocinética: **Absorción:** La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) 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_{max} y el AUC_{0-∞} de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 h·ng/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 grassa reduce la C_{max} de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el T_{max} 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, dapagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no modula 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-glucuronido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucuronido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina

3-O-glucuronido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolito mediado por el CYP 5 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 [14C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó con sus metabolitos.

-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 hexoel) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron del 92%, 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 fue 85, 52, 18 y 11 g de glucosuria 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 hemodilúsis 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_{max} y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control con sanos egresados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la C_{max} y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

-Edad avanzada (≥ 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: La farmacocinética y farmacodinámica (glucosuria) en niños con diabetes mellitus tipo 2 con edad 10-17 años fue similar a las observadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

-Sexo: Se ha calculado que el AUC_{0-∞} 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 los pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

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 en sus etapas de desarrollo indicó durante el final de la gestación (partos) efectos correspondientes al segundo y tercer trimestre 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 prole.

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 pévicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue ≥ 1,6 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 disminución macroscópica 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 revertieron 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 pévica renal en la proleme 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 ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 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 le 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 asoció a una exposición sistémica máxima 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 asoció a una

exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriotóxicos ni teratogénos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

Indicaciones: **"Diabetes mellitus tipo 2:** Dapagliflozina está indicado en adultos y niños de 10 años de edad o más para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio;

• En monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.

• En adición a otros fármacos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

-Insuficiencia cardíaca: Dapagliflozina está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

-Enfermedad renal crónica: Dapagliflozina está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Pooslogía: **"Diabetes mellitus tipo 2:** La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. 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 hipoglucemias.

-Insuficiencia cardíaca: La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. En el estudio DAPA-HF, la dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca.

-Enfermedad renal crónica: La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. En el estudio DAPA-CKD, dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la enfermedad renal crónica.

Poblaciones especiales

-Insuficiencia renal: No es necesario ningún ajuste de dosis basado en la función renal. Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <25 ml/min.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucémica de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es inferior a 45 ml/min, y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 ml/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 si se necesita un control glucémico mayor.

-Población pediátrica: 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

-Edad avanzada (≥ 65 años): No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

-Población pediátrica: No es necesario ajustar la dosis para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en niños de 10 años de edad o más. No se dispone de datos en niños menores de 10 años de edad.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños de < 18 años. No hay datos disponibles.

Modo de Uso: Este producto debe tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula. Embarazo. Lactancia.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

-Diabetes mellitus tipo 2: En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina. La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio clínico DECLARE, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes- año de exposición a dapagliflozina. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

-Insuficiencia cardíaca: En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF, se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluye pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

-Enfermedad renal crónica: En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluye pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFG ≥ 25 a 57 ml/min/1,73 m² y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CAO] ≥ 200 y ≥ 5.000 mg/dl). El tratamiento se continuaba si la TFG disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/100), poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100),

raras (≥ 1/10.000, < 1/10.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes ^c	Poco frecuentes ^c	Raros	Muy raros
Infecciones e infecciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^d Infección del tracto urinario ^e	Infección por hongos ^f		Fascia necrótica del pene (gargara de Fournier) ^g
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SII o insulina) ^h		Depleción del volumen ⁱ Sud ^j		Cetosis/acidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^k
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Sistemas gastrointestinales				Estrémimiento ^l Sequedad de boca ^m	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eruptori			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					Dolor de espalda ⁿ
Trastornos renales y urinarios	Disuria Poliuria ^o		Nicturia ^p		Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Prurito vulvovaginal ^q Prurito genital ^r				
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^s Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inestab ^t Dislipidemia		Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^u Aumento de la anemia sanguínea ^v Disminución de peso ^w	

^aLa tabla muestra datos de hasta 24 semanas (a corto plazo) independientemente del rescate glucémico. Fue información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^bVulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferidos predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital fúngica, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana, infección renal y prostatitis.

^cInfección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferidos: litiasis en orina de frecuencia notificado; infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^dLa depleción del volumen incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión. La poliuria incluye los siguientes términos preferidos: poliuria, aumento de la diuresis.

^eLa variación media del hematocrito superior 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 un 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

^fEl porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para el peso fue de placebo, respectivamente, fue de: colestero^l total 2,5% frente a 0,0%; colestero^l HDL 6,0% frente a 2,7%; colestero^l LDL 2,9% frente a 1,0%; triglicéridos -2,7% frente a 1,0%.

^gVéase Precauciones y advertencias.

^hLa reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Enquipo incluye los siguientes términos preferidos: erupción macular, erupción maculopapular, erupción puntal, erupción vesicular y erupción entomofa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=930; Control, N=940), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control (1,4%) (p=0,98).

ⁱNotificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.

^jNotificada en el 2% de los sujetos y ≥ 1% más que en los 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

^kNotificadas por el investigador como problemas renales, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en 0,2% de los sujetos y n > 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

-Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas: En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, 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 (6,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equitativo. 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo. En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

-Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier): Se han notificado casos posocasionamiento de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina. En el estudio DECLARE con 17,160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se trataron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

-Hipoglucemia: La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o a insulina, se observó un menor número de episodios de hipoglucemia leve (similares al 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. En un estudio de adición a glicemiprida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glicemiprida (6.0% y 7.9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glicemiprida (2.1% y 2.1%, respectivamente).

En un estudio de adición a metformina y sulfonilurea, los 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 53.3% 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.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0.7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1.0%) pacientes tratados con placebo. En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0.2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo; y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0.7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1.3%) pacientes en el grupo de placebo, y se observó sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

-Depleción del volumen: En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones que sugieran 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.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos que sugieran depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificó acontecimientos adversos graves en 81 (0.9%) y 80 (0.8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAII). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves que sugieran depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugieran una depleción del volumen fue de 170 (7.2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6.5%) en el grupo placebo. Hubo menos acontecimientos graves de síntomas que sugieran una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1.0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1.6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos que sugieran depleción de volumen fue de 120 (5.6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3.9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0.7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugieran depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0.7%) pacientes en el grupo de placebo.

-Cetacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2: En el estudio DECLARE, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

-Infecciones del tracto urinario: En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4.7% frente al 3.5%, respectivamente). 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.

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0.9%) acontecimientos versus 109 (1.3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0.6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0.7%) en el grupo placebo. Hubo 0.2 (0.2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1.3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0.8%) en el grupo placebo. Hubo 0.4 (0.4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0.1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0.9%] frente a 4 [0.8%] para los acontecimientos adversos graves y 11 [1.6%] frente a 10 [0.8%] para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

-Aumento de creatinina: Las reacciones adversas 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). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, 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 < 60 ml/min/1,73m²), 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. En los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (valor inicial de eGFR ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m²), esta agrupación de reacciones se notificó en el 9.3% y 4.3% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. 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 ≤ 0.5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversibles después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4.3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1.1 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento (-5.3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4.5 ml/min/1,73 m² para placebo). En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de -4.0 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0.8 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento (-7.4 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8.6 ml/min/1,73 m² para placebo).

Población pediátrica: El perfil de seguridad de dapagliflozina observado en un estudio clínico con niños de 10 años de edad o más con diabetes mellitus tipo 2 fue similar al observado en los estudios en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento, es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.mspbs.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dvna@mspbs.gov.py.

Precauciones y Advertencias: -Insuficiencia renal: Debido a la función renal, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFGe < 25 ml/min. La eficacia hipoglucemante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con la creatinina, fosfatos, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

-Insuficiencia hepática: Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

-Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión: Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos. Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. Se debe tener precaución en pacientes para los que una reducción de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), 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.

-Cetacidosis diabética: Se han notificado casos raros de cetacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). El riesgo de cetacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sudor excesivo, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia insólita. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina.

El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetacidosis. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoimmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes con fármacos para los cuales las dosis de insulina están reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor claro que lo desencadenara y se haya resuelto. En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia mayor "frecuente". Dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

-Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier): Se han notificado casos posocasionamiento de fascitis necrosante del perineo (también conocido como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, sensibilidad, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

-Infecciones del tracto urinario: La excreción urinaria de glucosa puede ocasionar un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal del tratamiento durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

-Edad avanzada (≥ 65 años): Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. 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 angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

-Insuficiencia cardíaca: Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA. **-Enfermedad renal crónica:** No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria potencial beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

-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 la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes el cuidado diario rutinario preventivo del pie.

-General: Dapagliflozina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1.

-Análisis de orina: Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando dapagliflozina, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Excipientes

-Uso durante el embarazo y la lactancia. Fertilidad

-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 trimestre del embarazo humano. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestre 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 lactante. 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.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de dapagliflozina 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.

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, hipotensión severa, enfermedades gastrointestinales, cetacidosis diabética, pancreatitis, infecciones urinarias recurrentes, alcoholismo.

Interacciones

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.

-Insulina y secretagogos de la insulina: La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, otorgan un efecto hipoglucémico. 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 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Interacciones farmacocómicas: El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronogonjugación 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 administran simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina: La dapagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y los niveles de litio en sangre pueden disminuir. La concentración sérica de litio debe controlarse con más frecuencia después del inicio de dapagliflozina y los cambios de dosis. Remita al paciente al médico que lo recetó para controlar la concentración sérica de litio.

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, glicemiprida, 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 clinicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clinicamente 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 clinicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos: En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glicemiprida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) y warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C3), ni los efectos antitrombóticos 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 clinicamente relevantes.

Ensayo de interferencia con 1,5-fanhidrotoluid (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. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Población pediátrica: Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 más 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clinicamente 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 las dosis clinicamente 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.

Ante la ocurrencia de una ingestión accidental de este producto, se debe acudir al hospital más cercano o comunicarse al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en. Avda. Gral Santos y Teodoro S. Mongelós, Tel.: (595-21) 2204.418.

Presentación: Cajas conteniendo 30 comprimidos.

Almacén a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.



Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Alito Galfre N° 15 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (P.A.)

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

A.T.O.Z. Rosario Paredes - Reg. N° 4.584.

Durazno en Paraguay por la DINAVISA.

