

Dactilus® Dapagliflozina 10 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE
Venta bajo receta

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

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

Contenido del prospecto:

- Qué es **Dactilus®** y para qué se utiliza?
- Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Dactilus®**?
- Cómo tomar **Dactilus®**?
- Posibles efectos adversos
- Cómo conservar **Dactilus®**?
- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dactilus® y para qué se utiliza?

Dactilus® contiene el principio activo Dapagliflozina, que pertenece a la clase de medicamentos denominados “antidiabéticos orales”.

- Se trata de medicamentos que se toman por vía oral para tratar la diabetes.
- Su modo de acción consiste en reducir la cantidad de azúcar (glucosa) en la sangre.

Dactilus® se emplea para tratar un tipo de diabetes denominado “diabetes mellitus tipo 2” en pacientes adultos (18 años o más). La “diabetes mellitus tipo 2” es el tipo de diabetes que normalmente aparece cuando se es mayor. En esta afección, el páncreas ya no fabrica suficiente insulina, o bien, el organismo ya no es capaz de utilizar adecuadamente la insulina que produce, lo que provoca hiperglucemia (concentración elevada de azúcar en la sangre). **Dactilus®** elimina el exceso de azúcar en la sangre a través de la orina.

- Dactilus®** se emplea cuando no se ha logrado controlar la diabetes con otros antidiabéticos, junto con dieta y ejercicio. También puede ayudar a prevenir enfermedades cardíacas y renales.
- Su médico podría recetarle una monoterapia con **Dactilus®** si es intolerante a la metformina, o bien, recetarle **Dactilus®** junto con otros antidiabéticos administrados por vía oral o con insulina inyectable.

Es importante seguir acatando las recomendaciones de su médico en materia de dieta y ejercicio.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dactilus®?

No tome Dactilus®:

- Si es alérgico a la Dapagliflozina o a cualquier otro componente de este medicamento (incluidos en la sección 6: *Contenido del envase e información adicional*).

Advertencias y precauciones

En los siguientes casos, consulte a su médico antes de tomar **Dactilus®** y durante el tratamiento:

- Si padece “diabetes tipo 1”, un tipo de diabetes que suele aparecer en personas jóvenes cuyo organismo no produce insulina.
- Si experimenta una pérdida de peso rápida, si tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico

en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte inmediatamente con un médico o con el hospital más cercano. Estos síntomas pueden ser señal de “cetoacidosis diabética”, un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas de la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave. Cuando está en tratamiento con **Dactilus®**, puede ocurrir una cetoacidosis diabética aun cuando su glucosa en sangre sea normal. Si sospecha que tiene una cetoacidosis diabética, contacte con un médico o el hospital más cercano de inmediato y no tome este medicamento.

- Si tiene algún trastorno renal, en cuyo caso su médico podría recetarle otro medicamento.
- Si tiene algún trastorno hepático, en cuyo caso su médico podría recetarle una dosis inicial más baja.
- Si toma medicación para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) y tiene antecedentes de baja presión arterial (hipotensión). Mas información respecto a esto se indica en la sección: Otros medicamentos y **Dactilus®**.
- Si presenta concentraciones tan elevadas de glucosa en la sangre que podría deshidratarse (pérdida de cantidades excesivas de líquidos). Los posibles signos de deshidratación se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*. Ante cualquiera de estos signos, informe a su médico antes de comenzar a tomar **Dactilus®**.
- Si tiene o desarrolla náuseas, vómitos o fiebre o si no puede comer o beber, ya que estos estados podrían provocar deshidratación. Su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Dactilus®** hasta que se recupere para evitar una deshidratación.
- Si presenta infecciones urinarias a menudo.
- Si cumple alguno de los criterios anteriores (o si tiene cualquier duda), consulte a su médico antes de tomar **Dactilus®**.

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

Consulte a su médico inmediatamente si usted desarrolla una combinación de los siguientes síntomas: dolor, sensibilidad, enrojecimiento, o hinchazón de los genitales o el área entre los genitales y el ano; junto a fiebre o sensación de malestar generalizado. Estos síntomas pueden ser una indicación de una infección rara pero severa o incluso que puede poner en riesgo su vida. Esta infección se llama fasciitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, y ataca el tejido debajo de la piel. La gangrena de Fournier debe ser tratada inmediatamente.

Función renal

Es preciso verificar la función renal antes de comenzar a tomar este medicamento y vigilarla durante todo el tratamiento.

Excreción de glucosa en la orina

Debido al modo de acción de **Dactilus®**, los análisis de azúcar en la orina darán resultados positivos mientras tome este medicamento.

Niños y adolescentes

No se recomienda **Dactilus®** en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en esta población.

Otros medicamentos y Dactilus®

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, si los ha tomado recientemente o si prevé tomarlos.

En particular, informe a su médico:

- Si está tomando diuréticos (medicamentos que favorecen la eliminación de agua del organismo), en cuyo caso su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Dactilus®**. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquidos se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*.

- Si está tomando otros hipoglucemiantes (medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre), como por ejemplo insulina o una “sulfonilurea”. Su médico podría reducir la dosis de tales medicamentos para evitar episodios de hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si está amamantando si piensa que podría estar embarazada o si planea tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si queda embarazada, deberá suspender el tratamiento puesto que no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre de la gestación. Hable con su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo. Si desea amamantar o está amamantando, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. No debe tomar **Dactilus®** si está amamantando. No se sabe si este medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Dactilus® no altera, o sólo de manera insignificante, la capacidad para conducir y usar máquinas. Si toma este medicamento junto con insulina o con otros fármacos denominados sulfonilureas, podría sufrir episodios de hipoglucemia que pueden dar lugar a síntomas como temblor, sudación y cambios de la visión y afectar su capacidad para conducir y usar máquinas. No conduzca y no use herramientas ni máquinas si se siente mareado después de haber tomado **Dactilus®**.

Dactilus® contiene lactosa

Dactilus® contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha diagnosticado una intolerancia a ciertos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Dactilus®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Dactilus®** indicadas por su médico. Si tiene dudas, consulte a su médico.

Cuánto tomar

- La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg cada día.
- Si tiene algún trastorno hepático, su médico podría recetarle una dosis inicial de 5 mg.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para su caso particular.

Cómo tomar el medicamento

- Ingiera el comprimido entero con medio vaso de agua.
- Puede tomar el comprimido con alimentos o sin ellos.
- Puede tomar el comprimido a cualquier hora del día. Sin embargo, procure hacerlo a la misma hora cada día. Esto le evitará olvidarlo.

Su médico podría recetarle **Dactilus®** junto con otros medicamentos (antidiabéticos orales o insulina inyectable) para reducir la cantidad de azúcar en la sangre. Recuerde tomar estos otros medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico. Esto le ayudará a obtener resultados óptimos.

Dieta y ejercicio

Para controlar la diabetes, deberá continuar su dieta y su programa de ejercicio, aunque esté tomando este medicamento. Por lo tanto, es importante seguir las recomendaciones de su médico en materia de dieta y ejercicio.

En particular, si sigue una dieta de control de peso para diabéticos, continúe haciéndolo durante el tratamiento con **Dactilus®**.

Si toma más Dactilus® del que debiera

Si toma más comprimidos **Dactilus®** de los que debiera, consulte inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve el envase del medicamento consigo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología: Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”: (011) 4962-6666/2247. Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Dactilus®

La conducta a seguir depende del tiempo que falte para la próxima dosis.

- Si faltan 12 horas o más para la próxima dosis, tome la dosis de **Dactilus®** tan pronto como se dé cuenta de haberla olvidado. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si faltan menos de 12 horas para la próxima dosis, omita la dosis olvidada y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No debe tomar una dosis doble de **Dactilus®** para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Dactilus®

No interrumpa el tratamiento con **Dactilus®** sin antes consultar a su médico. Sin el tratamiento, podría aumentar su concentración de azúcar en la sangre.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **Dactilus®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Interrumpa el tratamiento con Dactilus® y consulte a un médico cuanto antes; si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Pérdida de cantidades excesivas de líquidos del organismo (deshidratación), que es un efecto poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas). Los signos de deshidratación son:
 - boca muy seca o pegajosa, sed intensa,
 - somnolencia o cansancio,
 - producción de muy poca orina o ninguna,
 - taquicardia (latidos cardíacos rápidos).

- Infección severa del tracto urinario, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). Estos son los signos de una infección severa del tracto urinario:
 - fiebre y/o escalofríos,
 - sensación de picazón al miccionar (orinar),
 - dolor de espalda o en el costado.Aunque no es muy frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

Consulte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Angioedema, se ha observado de forma muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10000 personas) Los signos de angioedema son:
 - hinchazón de la cara, lengua o garganta,
 - dificultad para tragar,
 - urticaria y problemas para respirar.
- Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas). Los signos de cetoacidosis diabética son (ver también el apartado *Advertencias y precauciones* de la sección 2):
 - aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre,
 - pérdida de peso rápida,
 - náuseas o vómitos,
 - dolor de estómago,
 - sed excesiva,
 - respiración rápida y profunda,
 - confusión,
 - somnolencia y cansancio poco habitual,
 - olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en la boca, olor diferente en su orina o sudor.

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

- Fasciitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, una infección severa de los tejidos blandos de los genitales o del área entre los genitales y el ano.

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

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre) al tomar este medicamento junto con una sulfonilurea o con insulina. Los signos de hipoglucemia son:
 - temblor, sudación, ansiedad intensa, taquicardia,
 - hambre, dolor de cabeza, cambios de la visión,
 - cambios de humor o confusión.

Su médico le indicará cómo tratar la hipoglucemia y lo que debe hacer ante la aparición de cualquiera de los signos anteriores.

Otros efectos adversos durante el tratamiento con Dactilus®:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones genitales (micosis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picazón y flujo u olor anormal).
- dolor de espalda.
- orina más abundante de lo habitual o aumento de la frecuencia de micción.
- cambios de la cantidad de colesterol o lípidos en la sangre (según los resultados de análisis).
- cambios de la cantidad de glóbulos rojos en la sangre (según los resultados de análisis).
- disminución en la depuración renal de creatinina (según los resultados de análisis) al principio del tratamiento.
- mareos.
- erupción.

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

- sed.
- estreñimiento.
- necesidad de levantarse en la noche para orinar.
- sequedad de boca.
- disminución del peso.
- aumento en la creatinina (observado en los análisis de sangre) al inicio del tratamiento.
- cambios de los resultados de análisis de laboratorio (por ejemplo, urea).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Dactilus®?

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el blíster o la caja de cartón.
- Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dactilus®

- El principio activo de **Dactilus®** es la Dapagliflozina.

Cada comprimido recubierto (comprimido) **Dactilus®** de 10 mg contiene una cantidad de Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina.

• Los demás componentes son:

- núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa anhidra (véase la sección 2 – **Dactilus® contiene lactosa**), crosповidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio.
- película de recubrimiento: Opadry II amarillo (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo).

Aspecto de Dactilus® y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos **Dactilus®** de 10 mg son amarillos, romboides, de aproximadamente 1.1 cm x 0.8 cm (en diagonal) y llevan la marca “10” grabada en una cara y “1428” en la otra.

Presentaciones de Dactilus®

Los comprimidos **Dactilus®** 10 mg se presentan en blísteres de aluminio con calendario no precortados de 28 comprimidos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ÉSTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.576. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico. Distribuye y Comercializa: Laboratorio Elea Phoenix SA.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Octubre 2020

Disposición ANMAT N° 7709/2020

507188-00 1-pm-as

Dactilus® Dapagliflozina 10 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de Dactilus® 10 mg contiene: Dapagliflozina (como Dapagliflozina Propanolol Monohidrato) 10 mg, cloruro de sodio, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, croscaramel·lo, dióxido de silicio, estearato de magnesio, Opadry II amarelo, óxido de hierro negro 2. Dactilus® está indicado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacológico: Fármacos usados en diabetes, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Código ATC A10BK01.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Diabetes mellitus tipo 2: Dactilus® está indicado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio.

- En monoterapia cuando la metformina se considera inadecuada debido a la intolerancia.
- Además de otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para los resultados del estudio con respecto a la combinación de terapias, efectos sobre el control glucémico y eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas (Ver las secciones Advertencias y precauciones, Interacciones con otros medicamentos) y otras formas de interacción **Y** Propiedades farmacológicas contienen más información sobre los diferentes medicamentos).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Dapagliflozina es un inhibidor extracelularmente potente (Ki: 0,55 nM), selectivo y reversible del cotransportador 2 de sodio – glucosa (SGLT2). El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones, sin que se detecte expresión alguna en más de 70 tejidos diferentes como el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo, la mama, la vejiga y el cerebro. El SGLT2 es el principal transportador responsable de la reabsorción de la glucosa en el filtrado glomerular en la diabetes mellitus tipo 2, pese a la presencia de hiperglucemia, continúa la reabsorción de la glucosa filtrada. Dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina. Este excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa desde la administración de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el período de tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la TFG. Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. El efecto de Dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos de Dactilus® se ha observado que la función de las células beta pancreáticas con el modelo de homeostasis (HOMA) mejora con el tiempo. La excreción urinaria de glucosa (glucosuria) inducida por Dapagliflozina se acompaña de pérdida calórica y disminución de peso. La inhibición del cotranspote de glucosa y de sodio por parte de Dapagliflozina también se acompaña de pérdida de urea y natriuresis transitoria.

Dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la glucosa o las tejidas perifericas, y su efecto en el SGLT2 es muy selectivo, siendo más de 1400 veces mayor su efecto en el SGLT1, que es el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino. Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de acción en combinación (glimperida e insulina) con dosis de 48 semanas (glimperida) y datos de hasta 104 semanas (insulina). En la semana 48, en adición a sitagliptina (con o sin metformina), la variación media ajustada con respecto al valor basal para Dapagliflozina 10 mg y placebo, fue de -0.30% y 0.38%, respectivamente. En el estudio de acción a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (la variación media ajustada con respecto al valor basal fue del -0.78% con Dapagliflozina y 0.02% con placebo). En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa), las reducciones en la HbA1c fueron de 0.71% y -0.04% de la variación media ajustada desde el valor inicial para Dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En los estudios 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en pacientes tratados con 10 mg de Dapagliflozina o placebo con una dosis media de 76 U/día, en el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10.5 U/día (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina), insulina y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3.1 y 4.3 mmHg, respectivamente. En un estudio dedicado en pacientes diabéticos con una TFGe >45 <60 ml/min/1.73 m², el tratamiento con Dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial sistólica sentada en la semana 24-8 mmHg en comparación con -1.7 mmHg para el placebo (p <0.05).

Con respecto al placebo, la acción de Dapagliflozina a la metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c después de 24 semanas (p < 0.001; Tablas 3, 4 y 5).

En un análisis predefinido de los pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12% participaron en dos estudios controlados cecivos de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de Dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo versus tratamiento con los mencionados componentes. El tratamiento con Dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2000 mg por día) proporcionó mejores resultados en HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina).

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina solo (HbA1c ≥ 8% y ≤ 12%). Todos los grupos de tratamiento tuvieron una reducción de HbA1c en comparación con la línea de base. El tratamiento con combinación con Dapagliflozina 10 mg y el grupo de exenatida de liberación prolongada mostró reducciones superiores en la HbA1c desde el inicio en comparación con Dapagliflozina sola y la exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 7).

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 8% y ≤ 12%). Todos los grupos de tratamiento tuvieron una reducción de HbA1c en comparación con la línea de base. El tratamiento con combinación con Dapagliflozina 10 mg y el grupo de exenatida de liberación prolongada mostró reducciones superiores en la HbA1c desde el inicio en comparación con Dapagliflozina sola y la exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 7).

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de manera transitoria (entre 3 y 7 días) y se acompañó de una reducción de la concentración sérica de ácido úrico. Después de 24 semanas, las disminuciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fluctuaron entre -48.3 y -18.3 micromoles/litro (entre -0.87 mg/dl y -0.33 mg/dl).

Eficacia y seguridad clínica

Diabetes mellitus tipo 2
Tanto el mayor del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para evaluar la eficacia glucosúrica y la seguridad de Dactilus®, se llevaron a cabo 14 estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego, en los que participaron 7056 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 4737 recibieron Dapagliflozina. Doce estudios incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas, 8 incluyeron extensiones de 24 a 80 semanas (hasta una duración total de 104 semanas), y uno tuvo una duración de 52 semanas con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio 208 semanas). La duración media de la diabetes varió de 1.4 a 16.9 años. El 50 % de los pacientes poseían diabetes tipo 1 leve y el 11% diabetes tipo 1 moderada. El 51% de los pacientes eran varones, el 84% eran de raza blanca, el 8% eran asiáticos, el 4% de otros grupos raciales. El 81 % de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27. Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 no controlado adecuadamente e hipertenсия. Se realizó un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con Dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo en 17,160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto sobre eventos cardiovasculares o fatales.

Control glucémico

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo y doble ciego de 24 semanas de duración (con un período de extensión adicional) para evaluar la seguridad y la eficacia de la monoterapia con Dactilus® en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlado. El tratamiento con Dapagliflozina una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas (p < 0.0001) de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) frente al placebo (Tabla 1).

Durante el período de extensión, las reducciones de HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (variación media ajustada frente al valor inicial de -0.61% con 10 mg de Dapagliflozina y de -0.17% con el placebo).

Tabla 1. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF) ^a en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con Dapagliflozina.			
	Adición de la Dapagliflozina al tratamiento		
	Metformina ^b	Inhibidor DPP-4 (sitagliptina) ^c ± Metformina ^d	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg
N ^e	135	137	223
HbA1c (%)			
Valor inicial (medio)	7,92	8,11	7,90
Valor inicial (media)	8,01	8,16	7,97
Variación frente al valor inicial ^f	-0,84	-0,30	-0,45
Diferencia con respecto al placebo ^g	-0,66 ^{**}	-0,66 ^{**}	-0,89
(IC del 95%)	(-0,96, -0,36)	(-0,96, -0,36)	(-1,19, -0,59)
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7% ^h	40,6 ^{**}	25,9	31,6
Tras el ajuste en función del valor inicial	50,8 ⁱ	31,6	
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (medio)	94,13	94,16	88,77
Variación frente al valor inicial ^f	-3,16	-2,19	-2,19
Diferencia con respecto al placebo ^g	-0,97	-0,97	-0,97
(IC del 95%)	(-2,20, 0,25)	(-2,20, 0,25)	(-2,20, 0,25)

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes randomizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el período de tratamiento o corto plazo doble ciego.

^c Medio de cuadrados mínimos ajustado en función del valor inicial.

^d LOCF: Última observación consistente (antes del rescate).

^e N= número de pacientes. IC= intervalo de confianza.

^f Los valores de referencia en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medias repetidas (MMRM) que incluye el tratamiento, la región, el estrato de HbA1c inicial (<9.0% o ≥ 9.0%), sexo, e interacción de tratamiento por semana como factores fijos, y el valor de referencia como covariable.

^g * p < 0.05 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante(s) oral(es).

^h No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar las variables secundarias.

Tratamiento combinado

En un estudio no inferioridad de 52 semanas controlado con un fármaco de referencia (con períodos de extensión de 52 y 104 semanas), se comparó la acción de Dactilus® de una sulfonilurea (gliclazida) al tratamiento con metformina en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥ 6.5% y ≤ 12%). Los resultados indicaron que la reducción media de HbA1c entre el inicio del estudio y la semana 52 fue similar con Dapagliflozina y con la gliclazida, demostrando así la no inferioridad (Tabla 2). En la semana 104, el variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.32% para Dapagliflozina y -0.14% para gliclazida. En la semana 208, el variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.10% para Dapagliflozina y 0.20% para gliclazida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con Dapagliflozina (3.5%, 4.3% y 5.0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con gliclazida (40.8, 47.0% y 50.0%, respectivamente). La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue de 56.2% y 39.7% para el grupo tratado con Dapagliflozina y 50.0% y 34.6% para el grupo tratado con gliclazida.

Tabla 2. Resultados obtenidos después de 52 semanas (método LOCF)^a en un estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la acción de Dapagliflozina o de gliclazida al tratamiento con metformina.

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Dapagliflozina + metformina
N ^e	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (medio)	7,69	7,74
Variación frente al valor inicial ^f	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a la asociación de gliclazida + metformina ^g	0,00 ^h	0,00
(IC del 95%)	(-0,11, 0,11)	(-0,11, 0,11)
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (medio)	88,44	87,60
Variación frente al valor inicial ^f	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a la asociación de gliclazida + metformina ^g	-4,66 ^{**}	-4,66 ^{**}
(IC del 95%)	(-5,14, -4,17)	(-5,14, -4,17)

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes randomizados y tratados con un valor inicial y al menos 1 valor determinado posteriormente

^c Medio de cuadrados mínimos ajustado en función del valor inicial

^d No inferior a la asociación de gliclazida + metformina

^e * p < 0.0001

^f Solo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta, intermedia y basal) en los pacientes que cumplieron los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

^g Al inicio del estudio, el 50% de los pacientes recibían insulina sola y el 50% tomaban 1 o 2 hipoglucemiantes orales además de insulina; en este último grupo, el 80% tomaban metformina solo, el 12% una asociación de metformina y una sulfonilurea y el resto otros hipoglucemiantes orales.

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados cecivos de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de Dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo versus tratamiento con los mencionados componentes. El tratamiento con Dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2000 mg por día) proporcionó mejores resultados en HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina).

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados cecivos de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de Dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo versus tratamiento con los mencionados componentes. El tratamiento con Dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2000 mg por día) proporcionó mejores resultados en HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina).

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 8% y ≤ 12%). Todos los grupos de tratamiento tuvieron una reducción de HbA1c en comparación con la línea de base. El tratamiento con combinación con Dapagliflozina 10 mg y el grupo de exenatida de liberación prolongada mostró reducciones superiores en la HbA1c desde el inicio en comparación con Dapagliflozina sola y la exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 7).

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 8% y ≤ 12%). Todos los grupos de tratamiento tuvieron una reducción de HbA1c en comparación con la línea de base. El tratamiento con combinación con Dapagliflozina 10 mg y el grupo de exenatida de liberación prolongada mostró reducciones superiores en la HbA1c desde el inicio en comparación con Dapagliflozina sola y la exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 7).

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 8% y ≤ 12%). Todos los grupos de tratamiento tuvieron una reducción de HbA1c en comparación con la línea de base. El tratamiento con combinación con Dapagliflozina 10 mg y el grupo de exenatida de liberación prolongada mostró reducciones superiores en la HbA1c desde el inicio en comparación con Dapagliflozina sola y la exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 7).

Tabla 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (método LOCF) ^a sobre la acción de Dapagliflozina al tratamiento con metformina o sitagliptina (con o sin metformina).				
	Adición de la Dapagliflozina al tratamiento			
	Metformina ^b	Inhibidor DPP-4 (sitagliptina) ^c ± Metformina ^d		
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N ^e	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (medio)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variación frente al valor inicial ^f	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferencia con respecto al placebo ^g	-0,54 ^{**}	-0,48 ^{**}	-0,48 ^{**}	-0,48 ^{**}
(IC del 95%)	(-0,74, -0,34)	(-0,62, -0,34)	(-0,62, -0,34)	(-0,62, -0,34)

Proporción de pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7%^h

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes asignados al azar que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el período de tratamiento o corto plazo doble ciego.

^c Medio de cuadrados ajustado por el valor de referencia.

^d * p < 0.05 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral.

^e N= número de pacientes. IC= intervalo de confianza.

^f Los valores de referencia en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medias repetidas (MMRM) que incluye el tratamiento, la región, el estrato de HbA1c inicial (<9.0% o ≥ 9.0%), sexo, e interacción de tratamiento por semana como factores fijos, y el valor de referencia como covariable.

^g * p < 0.05 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral.

^h No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar las variables secundarias.

Tabla 4. Resultados obtenidos después de 24 semanas en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de Dapagliflozina con sulfonilurea (glimperida) o metformina y una sulfonilurea.				
	Adición de la Dapagliflozina al tratamiento			
	Metformina ^b	Inhibidor DPP-4 (sitagliptina) ^c ± Metformina ^d		
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N ^e	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (medio)	9,29	9,25	9,26	9,26
Variación frente al valor inicial ^f	-1,98	-1,39	-1,60	-1,60
Diferencia con respecto al cambio desde el valor inicial entre combinación y placebo ^g	-0,59 ^{**}	-0,69 ^{**}	-0,69 ^{**}	-0,69 ^{**}
(IC del 95%)	(-0,84, -0,34)	(-0,84, -0,34)	(-0,63, -0,49)	(-0,63, -0,49)

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el período de tratamiento o corto plazo doble ciego.

^c Medio de cuadrados mínimos ajustado en función del valor inicial.

^d LOCF: Última observación consistente (antes del rescate).

^e * p < 0.05 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral.

Tabla 5. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF) ^a en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de Dapagliflozina e insulina (solo o combinado con un hipoglucemiante oral).				
Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina + hipoglucemiante oral ^b	Placebo + insulina + hipoglucemiante oral ^b		
N ^e	194	193		
HbA1c (%)				
Valor inicial (medio)	8,58	8,46		
Variación frente al valor inicial ^f	-0,30	-0,30		
Diferencia con respecto a la asociación de gliclazida + metformina ^g	-0,60 ^{**}	-0,60 ^{**}		
(IC del 95%)	(-0,74, -0,45)	(-0,74, -0,45)		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (medio)	94,63	94,21		
Variación frente al valor inicial ^f	-1,67	0,02		
Diferencia con respecto a la asociación de gliclazida + metformina ^g	-1,68 ^{**}	-1,68 ^{**}		
(IC del 95%)	(-2,19, -1,18)	(-2,19, -1,18)		
Dosis media diaria de insulin (UI) ^h				
Valor inicial (medio)	77,96	73,96		
Variación frente al valor inicial ^f	-1,16	5,08		
Diferencia con respecto a la asociación de gliclazida + metformina ^g	-6,23 ^{**}	-6,23 ^{**}		
(IC del 95%)	(-8,84, -3,63)	(-8,84, -3,63)		
Porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 10% de la dosis media diaria de insulina (%)	19,7 ^{**}	11,0		

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes randomizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el período de tratamiento o corto plazo doble ciego.

^c Medio de cuadrados mínimos ajustado en función del valor inicial

^d LOCF: Última observación consistente (antes del rescate).

^e N= número de pacientes. IC= intervalo de confianza.

^f Los valores de referencia en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medias repetidas (MMRM) que incluye el tratamiento, la región, el estrato de HbA1c inicial (<9.0% o ≥ 9.0%), sexo, e interacción de tratamiento por semana como factores fijos, y el valor de referencia como covariable.

^g * p < 0.05 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante(s) oral(es).

^h Solo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta, intermedia y basal) en los pacientes que cumplieron los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

En un estudio controlado por un comparador activo, doble ciego de 28 semanas, la combinación de Dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor de GLP 1) se comparó con Dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en pacientes con control glucémico inadecuado en Metformina sola (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados cecivos de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de Dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo versus tratamiento con los mencionados componentes. El tratamiento con Dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2000 mg por día) proporcionó mejores resultados en HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina).

En un estudio control

hipotensión (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Dapagliflozina, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para limitar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 (véase la sección *Insulina y forma de administración y Reacciones adversas*).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de Dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, Dapagliflozina no inhibió las siguientes formas del citocromo P450 (CYP): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, y no indujo las formas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que Dapagliflozina no altere la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de estas enzimas.

Efectos de otros fármacos en Dapagliflozina

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, indican que los siguientes fármacos no alteran la farmacocinética de Dapagliflozina: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glibepririda, eritropoietina, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina.

Tras la coadministración de Dapagliflozina con la ritonavira (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas que metabolizan medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a Dapagliflozina (ABC), aunque no se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis. No se anticipa ningún efecto de importancia clínica con otros inductores (por ejemplo carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Tras la coadministración de Dapagliflozina con el ácido metefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 55% de la exposición sistémica a Dapagliflozina, aunque no se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis de Dapagliflozina.

Efecto de Dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, Dapagliflozina no altera la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glibepririda, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina, sustrato de la CYP2C9); Dapagliflozina tampoco alteró el efecto anticoagulante de la warfarina medido por el índice normalizado internacional [INR]. La coadministración de una dosis única de Dapagliflozina de 20 mg y de simvastatina (un sustrato de CYP3A4) elevó un 19% el ABC de la simvastatina y un 31% el ABC del ácido de simvastatina. Se considera que la elevación de las exposiciones a la simvastatina y al ácido de simvastatina carece de importancia clínica.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidraglucitol (1,5-AG)

No se recomienda controlar el control glucémico con el ensayo 1,5-AG, ya que los medicamentos de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT. Se aconseja el uso de métodos alternativos para controlar el control glucémico.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se carece de información sobre el uso de Dapagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios en ratas revelaron una toxicidad de Dapagliflozina en el riñón en desarrollo durante el período correspondiente al segundo y tercer trimestre de la gestación humana (véase la sección Datos de seguridad preclínica). Por consiguiente, no se recomienda utilizar Dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Dapagliflozina.

Lactancia

No se sabe si Dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos toxicológicos y farmacodinámicos en animales han demostrado que Dapagliflozina y sus metabolitos sí se excretan en la leche y ejercen efectos farmacológicos en los animales lactantes (véase la sección Datos de seguridad preclínica). Como no se puede descartar un riesgo para los recién nacidos o lactantes, las mujeres que amamantan no deben utilizar Dapagliflozina.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de Dapagliflozina en la fecundidad de seres humanos. En ratas no se detectó ningún efecto en la fecundidad de machos y hembras, independientemente de la dosis de Dapagliflozina administrada.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Dacilisa[®] no afecta, o sólo de manera insignificante, la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia al coadministrar Dapagliflozina con una sulfonilurea o con insulina.

Incompatibilidades: No aplica.

REACCIONES ADVERSAS

Riesgo en el perfil de seguridad.

Diabetes tipo 2

En estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con Dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se realizó en un análisis agrupado predefinido de 13 estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo, (hasta 24 semanas) con 2360 pacientes recibieron 10 mg de Dapagliflozina y 2295 fueron tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de Dapagliflozina (véase la sección Propiedades farmacodinámicas), 8.574 pacientes recibieron 10 mg de Dapagliflozina y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-años de exposición a Dapagliflozina. La reacción adversa más frecuente en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se identificaron durante los estudios clínicos controlados con placebo y post-comercialización. Ninguna mostró alguna relación con la dosis administrada. Las reacciones adversas se clasificaron por clases de trastornos (por órgano y sistema) y las categorías de frecuencia se definieron de la siguiente manera: reacciones muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), y de frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles).

Clase de trastornos (por órgano y sistema)	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Rara
Infecciones e infecciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{b,c} Infección urinaria ^{d,e}	Infección por hongos**	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (en caso de coadministración con una SU o insulina) ^f		Hipovolemia ^g Sensación de sed**	Cetoacidosis diabética ^{h,i}
Trastornos del sistema nervioso		Mareos		
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^l		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Lumbalgia ^o		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poluria ^p	Nicturia**	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Punto vulvovaginal** Punto genital**	
Exploraciones complementarias		Elevación del hematocrito ^q Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el inicio del tratamiento ^r Dislipemia ^s	Elevación de la Creatinemia durante el inicio del tratamiento ^{t,u} Elevación de la concentración de urea en sangre ^v Disminución de peso ^w	

^a La tabla muestra datos que abarcan un período de hasta 24 semanas (corto plazo), independientemente del rescate glucémico.

^b Para más información, véase el apartado correspondiente a continuación.

^c “Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas” incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: micosis vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, micosis genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes. listados en orden 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.

^e “Hipovolemia” incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f “Hipulinia” incluye los términos preferidos de poliquinuria, poliuria y aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito con respecto al valor inicial fue del 2,30% en el grupo tratado con 10 mg de Dapagliflozina y del -0,33% en el grupo placebo. Los valores de hematocrito > 55% fueron notificados en el 1.3% de los pacientes tratados con Dapagliflozina 10 mg frente al 0.4% de los pacientes tratados con placebo.

^h La variación media con respecto al valor inicial fue, en el grupo tratado con 10 mg de Dapagliflozina frente al grupo placebo, respectivamente: colesterol total 2,5% frente a -0,0%, HDL a 0,0%, LDL a 0,0%, triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver Advertencias y precauciones.

^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia post comercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (Dapagliflozina, N=5936, control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en Dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

^k La frecuencia de reacciones adversas se identificó a partir de la población de un estudio completo en diabetes tipo 2 estudios controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

^l Informado en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

^m Reacciones adversas notificadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con 10 mg de Dapagliflozina, con una frecuencia ≥1% mayor que en el grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

ⁿ Reacciones adversas notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas ≥ 0.2% de los pacientes, con una frecuencia ≥ 0.1% mayor que en los pacientes del grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Estudios clínicos en diabetes tipo 2

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas.

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad, se informaron vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionados en el 5,5% y el 0,6% de los pacientes que recibieron Dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves a moderadas, y los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado la interrupción del tratamiento con Dapagliflozina. Estos infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (8,4% y 1,5% para Dapagliflozina y el placebo, respectivamente), y los pacientes con una historia previa tenían más probabilidades de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares de Dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos graves de infecciones genitales fue escaso y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de Dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

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

Para estudios de Dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los distintos grupos de tratamiento (< 5%), incluido el grupo placebo hasta la semana 102 de tratamiento. En todos los estudios, los episodios mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y se repartieron de manera equitativa entre los grupos de Dapagliflozina y el placebo. En los estudios sobre la adición de Dapagliflozina a una sulfonilurea o insulina, fue mayor la incidencia de hipoglucemia (véase la sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En un estudio sobre la adición de Dapagliflozina al tratamiento con glibepririda, en las semanas 24 y 48, los episodios menores de hipoglucemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de Dapagliflozina + glibepririda (6,0% y 7,9% respectivamente) que en el grupo que recibió el placebo + glibepririda (2,1% y 2,1% respectivamente).

En un estudio sobre la adición de Dapagliflozina al tratamiento con insulina, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en 0,5% y 1,0% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de Dapagliflozina + insulina para la semana 24 y 104, respectivamente, y en 0,5% del grupo de pacientes tratados con placebo + insulina para las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve en el 40,3% y 53,1%, respectivamente, del grupo de pacientes que recibió 10 mg de Dapagliflozina + insulina, y en el 34,0% y 41,6 %, respectivamente, del grupo que recibió placebo + insulina.

En un estudio de hasta 24 semanas sobre la adición de Dapagliflozina a metformina y una sulfonilurea, no se reportaron episodios mayores de hipoglucemia. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 12,8% de pacientes tratados con 10 mg de Dapagliflozina + metformina y una sulfonilurea, y en 3,7% de pacientes tratados con placebo + metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares de Dapagliflozina, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia importante con el tratamiento con Dapagliflozina en comparación con el placebo. Se notificaron eventos importantes de hipoglucemia en 58 pacientes (0,7% de los pacientes tratados con Dapagliflozina y en 83 (1,0%) de los pacientes tratados con placebo.

Hipovolemia

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad sugieren la reacción adversa de hipovolemia (incluyendo los casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue del 1,1% en el grupo tratado con 10 mg de Dapagliflozina y del 0,7% en el grupo placebo; menos del 0,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas graves, que se repartieron equitativamente entre el grupo tratado con 10 mg de Dapagliflozina y el grupo placebo (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

En el estudio de resultados cardiovasculares de Dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de hipovolemia se equilibró entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de Dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se informaron eventos adversos graves en 61 (0,9%) y 70 (0,6%) en el grupo de Dapagliflozina y placebo, respectivamente. En general, los eventos se equilibraron entre los grupos de tratamiento a través de subgrupos de edad, uso de diuréticos, presión arterial y uso de inhibidores de la enzima que inhiben la angiotensina / receptor de la angiotensina. En pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m² al inicio del estudio, hubo 19 eventos de eventos adversos graves que sugieren una disminución del volumen en el grupo de Dapagliflozina y 13 eventos en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares de Dapagliflozina, con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se informaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de 10 mg de Dapagliflozina y 12 pacientes en el grupo de placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo de Dapagliflozina, 22 recibieron tratamiento concomitante de insulina en el momento del evento. Los factores precipitantes para la CAD fueron los episodios en una población con diabetes mellitus tipo 2 (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Infecciones urinarias

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad las infecciones urinarias fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de Dapagliflozina que en el grupo placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso). La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada, respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron la suspensión del tratamiento con Dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres y la probabilidad de una infección recurrente fue mayor en los pacientes que tenían antecedentes de estas infecciones.

En el estudio de resultados cardiovasculares de Dapagliflozina, los eventos graves de infecciones del tracto urinario se informaron con menor frecuencia de Dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 eventos (0,9%) versus 109 eventos (1,3%), respectivamente.

Aumento de la creatinina

Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina fueron agrupadas (disminución del clearance renal de creatinina, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica, descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en 3,2% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de Dapagliflozina y en 1,8% del grupo de pacientes tratados con placebo. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones adversas se notificó en 1,3% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de Dapagliflozina, y en 0,8% del grupo de pacientes tratados con placebo, estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% Dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

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

En un estudio cardiovascular los resultados de Dapagliflozina, incluidos pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó con el tiempo en ambos grupos de tratamiento.

Al año, la TFGe media fue ligeramente más baja, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente más alta en el grupo de Dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al **0800-333-3532**.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Dapagliflozina no mostró ningún indicio de toxicidad en voluntarios sanos, con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano). Se detectó la presencia de glucosa en la orina de estos pacientes durante un período que dependió de la dosis administrada (al menos 5 días con la dosis de 500 mg), sin que se notificaran casos de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico, y sin efectos de importancia clínica en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la registrada con un 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 el ser humano) durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con el placebo y no dependió de la dosis. Las incidencias de reacciones adversas de deshidratación o hipotensión fueron similares a las registradas con el placebo y no hubo variaciones de importancia clínica en función de la dosis en los parámetros de laboratorio tales como las concentraciones séricas de electrolitos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe administrarse un tratamiento de apoyo adecuado que depende del estado clínico del paciente. No se ha investigado la eliminación de Dapagliflozina mediante hemodíalisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurre al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología: Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247 Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

PRESENTACIONES

Dacilisa[®] 10 mg blísteres de aluminio con calendario no precortado de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos o en blísteres precortados por unidad de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consevar entre 15°C y 30°C.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa, o mala absorción de la glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ÉSTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado en Argentina por: AstraZeneca S.A., Argerich 536, 81706EQL Hoado, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 58.576. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico. Distribuye y comercializa: Laboratorio Elea Phoenix S.A.

El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes.

Fecha de última revisión: Octubre 2020
Disposición ANMAT N° 7709/2020

Elea