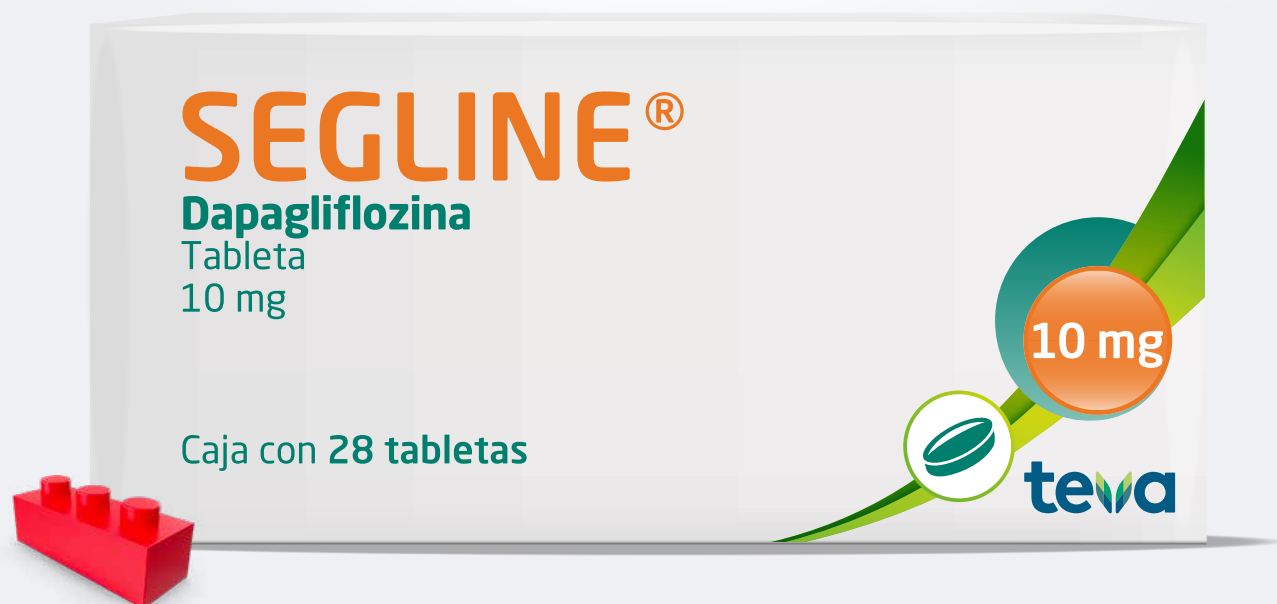


teva Portafolio Cardiometabólico



Información
para **Prescribir Reducida**

SEGLINE®
Dapagliflozina

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

SEGLINE®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dapagliflozina.

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Tableta

Fórmula.

Cada Tableta contiene:

Dapagliflozina. 10.0 mg

Excipiente cpb. 1 Tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Monoterapia: Dapagliflozina está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Terapia de adición: Dapagliflozina está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con Metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea (con o sin Metformina), un inhibidor de DPP4 (con o sin Metformina), o insulina (sola o en combinación con hasta dos antidiabéticos orales) cuando la terapia existente, junto con dieta y ejercicio no proporcionan control glucémico adecuado.

Combinación inicial: Dapagliflozina está indicado para su uso como terapia de combinación inicial con metformina, como complemento a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando es apropiada la terapia dual de dapagliflozina y metformina.

V. CONTRAINDICACIONES

Dapagliflozina está contraindicada en pacientes con antecedentes de cualquier reacción de hipersensibilidad sería a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, en pacientes menores de 18 años, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, insuficiencia renal moderada severa, embarazo y lactancia.

VI. PRECAUCIONES GENERALES

General

Dapagliflozina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 (ver sección "Cetoacidosis diabética en la sección Precauciones generales).

Insuficiencia renal

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TGF < 25ml/min.

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con Tasa de Filtración Glomerular (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 de aumento en la creatinina, fósforo, 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 (ver la sección Dosis y vía de administración).

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 caída de la presión arterial inducida por 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 (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y 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 cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

Se debe de 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 cetoacidosis.

Se han observado cetoacidosis prolongada y glucosuria prolongada con dapagliflozina. La cetoacidosis puede persistir durante más tiempo tras la interrupción de dapagliflozina de lo que cabría esperar según su semivida plasmática. Factores independientes de dapagliflozina como la deficiencia de insulina, podrían estar implicados en periodos prolongados de cetoacidosis.

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 autoinmune 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 para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo. Los inhibidores 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 bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría "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 post-comercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, 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 asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (> 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 la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones Dosis y vía de administración, Precauciones general, Reacciones secundarias y adversas y Farmacodinamia).

Insuficiencia cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Miocardiopatía infiltrativa

No se ha estudiado en pacientes con miocardiopatía infiltrativa.

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 podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8). Los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito deben ser monitorizados e investigados para detectar enfermedades hematológicas subyacentes.

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 con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando dapagliflozina presentan resultados positivos para la glucosa de orina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos en la capacidad para conducir u operar maquinaria.

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.

VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: Dapagliflozina no se debe usar en el segundo y tercer trimestre del embarazo, el cual corresponde al periodo de la maduración renal humana. La exposición materna a dapagliflozina, en estudios en ratas, estuvo asociada con un incremento en la incidencia o severidad de dilataciones renales pélvicas y tubulares en la progenie (véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

En estudios convencionales de desarrollo embrionario en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos que coincidían con el primer trimestre de organogénesis no renal en humanos. No se observaron toxicidades del desarrollo en conejos con ninguna de las dosis evaluadas ($1191 \times$ la dosis humana máxima recomendada [DHMR]). En ratas, dapagliflozina no fue embrioletal ni teratogénica ($1441 \times$ la DHMR) en ausencia de toxicidad materna.

No hay estudios adecuados y bien controlados de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Dapagliflozina debe suspenderse al detectarse el embarazo.

Lactancia: Dapagliflozina no debe usarse en mujeres en lactancia. En estudios en ratas se ha mostrado excreción de dapagliflozina en la leche. La exposición directa e indirecta de ratas juveniles destetadas y durante el último periodo de embarazo a dapagliflozina están asociadas cada una con el aumento de la incidencia o severidad de dilataciones renales pélvicas y tubulares en la progenie, aunque se desconocen las consecuencias funcionales de largo plazo de estos efectos. Estos periodos de exposición coinciden con una ventana crítica de maduración renal en ratas. Dado que la maduración funcional de los riñones en humanos continúa durante los primeros 2 años de vida, la pelvis y los túbulos renales dilatados asociados con dapagliflozina advertidos en ratas juveniles, podrían constituir un riesgo potencial de maduración renal humana durante los primeros 2 años de vida. Además, los efectos negativos de la ganancia de peso corporal asociada con la exposición durante la lactancia en ratas juveniles destetadas sugieren

que dapagliflozina se debe evitar durante los primeros 2 años de vida (véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Se desconoce si dapagliflozina o su metabolito se excretan en la leche humana.

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos: Dos grupos grandes de pacientes fueron utilizados para evaluar las reacciones adversas con dapagliflozina 0 mg comparado con un control: un grupo controlado con placebo y un grupo más grande de estudios controlados con activo y placebo.

Estudios controlados con placebo: El primer grupo es un análisis combinado preespecificado de pacientes de 13 estudios de corto plazo controlados con placebo para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a tumores malignos, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluada en un estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios de adición (metformina, sulfonilurea, pioglitazona, un inhibidor de la DPP4, insulina y dos estudios de terapia complementaria) y un estudio de combinación inicial con metformina. A través de los 13 estudios, 2,360 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg una vez al día y 2,295 pacientes fueron tratados con placebo (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Estos 13 estudios proporcionaron una duración media de exposición de 22 semanas. La edad media de la población fue 59 años y 4% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población fueron hombres; 84% fueron blancos, 9% fueron asiáticos y 3% fueron de raza negra o afroamericanos. Al inicio, la población tenía diabetes con un promedio de 9 años de duración, la HbA1c promedio fue 8.2%, y la función renal fue normal o con insuficiencia renal leve en 88% de los pacientes e insuficiencia renal moderada en 11% de los pacientes.

Estudios controlados con activo y placebo: El segundo grupo es un análisis combinado de pacientes de 21 estudios controlados con activo y con placebo para evaluar y presentar los datos de tumores malignos y pruebas hepáticas. En este análisis, 5,936 pacientes fueron tratados con dapagliflozina y 3,403 fueron tratados con control (ya sea con monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Estos 21 estudios proporcionaron una duración media de exposición a dapagliflozina 10 mg de 55 semanas (6,247 pacientes por año). A través de ambos grupos de tratamiento, la edad media de la población fue 58 años y 3.5% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población fueron hombres; 77% fueron blancos, 16% fueron asiáticos y 4% fueron de raza negra o afroamericanos. Al inicio, la población tenía diabetes con un promedio de 7 años de duración, 34% de los pacientes tuvieron antecedentes de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media fue 8.2% y la función renal basal fue normal o insuficiencia renal leve en 89% de los pacientes e insuficiencia renal moderada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, dapagliflozina 5 mg fue evaluado en un análisis combinado de pacientes, de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo, que incluyeron 1,145 pacientes tratados con dapagliflozina 5 mg como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición media = 22 semanas) en 1,393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas (exposición media 21 semanas). Todos los datos de seguridad para dapagliflozina 5 mg son de este grupo de análisis.

La incidencia total de los eventos adversos del análisis combinado de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con Dapagliflozina 10 mg fue 60.0% comparado con 55.7% para el grupo placebo. La suspensión del tratamiento debido a los eventos adversos en pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg fue 4.3% comparado con 3.6% para

el grupo placebo. Los eventos adversos reportados más comúnmente que llevaron a la suspensión y reportados en al menos 3 pacientes tratados con Dapagliflozina 10 mg fueron insuficiencia renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento de la creatinina en sangre (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%) e infecciones micóticas vulvovaginales (0.1%).

Las reacciones adversas reportadas en estos 13 estudios controlados con placebo en un análisis combinado (independientemente de la valoración de causalidad por parte del investigador) en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y $\geq 1\%$ más frecuente que en pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas (independientemente de la valoración de causalidad por parte del investigador) en estudios controlados con placebo reportados en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y $\geq 1\%$ con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia) *†

Clase de órganos y sistemas	Dapagliflozina 10 mg
Término preferente	N = 2,360
Infecciones e infestaciones	
Infección genital‡	Común
Infección del tracto urinario§	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor de espalda	Común
Trastornos renales y vías urinarias	
Poliuria¶	Común

* Los 13 estudios controlados con placebo incluyeron 3 estudios de monoterapia y 1 de combinación inicial con metformina, 2 de terapia complementaria a metformina, 2 de terapia complementaria a insulina, 1 de terapia complementaria a pioglitazona, 1 de terapia complementaria a sitagliptina, 1 de terapia complementaria a glimepirida y 2 con terapia de combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del rescate glucémico.

† Para información de hipoglucemia véase Hipoglucemia.

‡ La infección genital incluye los términos preferentes, listados en orden de frecuencia reportada: infección vulvovaginal micótica, balanitis, infección vaginal, infección genital micótica, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis por candida, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, abscesos del pene, infección del pene, postitis, abscesos vulvales y vaginitis bacteriana.

§ Las infecciones del tracto urinario incluyen los siguientes términos preferentes listados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección del riñón y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferentes, listados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

Las reacciones adversas adicionales en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg, $\geq 1\%$ más que en pacientes con placebo/comparador y reportados en al menos tres o más pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg e independientemente de la relación con dapagliflozina reportada por el investigador, se describen más adelante por régimen de tratamiento.

En los estudios de terapia de adición a metformina: Cefalea (5.3% dapagliflozina 10 mg y 3.1% placebo).

En el estudio de terapia de adición a tiazolidinediona: Nasofaringitis (7.9% con dapagliflozina 10 mg y 3.6% con placebo), diarrea (6.4% con dapagliflozina 10 mg y 4.3% con placebo).

Depleción de volumen: Los eventos relacionados con depleción de volumen (incluidos los reportes de deshidratación, depleción de volumen o hipotensión), se reportaron en 1.1 y 0.7% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en los 13 estudios de análisis combinado de corto plazo con placebo. Los eventos serios ocurrieron en $\leq 0.2\%$ de los pacientes en los 21 estudios controlados con activo y placebo, y estuvieron equilibrados entre dapagliflozina 10 mg y el comparador. En el subgrupo de análisis de pacientes con diuréticos de asa o ≥ 65 años en los 13 estudios del análisis combinado controlado con placebo, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que en aquéllos tratados con placebo (eventos en pacientes con diuréticos de asa: 2.5% frente a 1.5%; eventos en pacientes ≥ 65 años: 1.7% frente a 0.8% respectivamente).

Los eventos relacionados con la depleción de volumen fueron reportados en 0.6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 5 mg comparado con 0.4% de los que recibieron placebo en el análisis combinado de 12 estudios a corto plazo controlado con placebo. Ningún paciente en el grupo de diuréticos de asa y sólo un paciente ≥ 65 años de edad (0.5%) tuvo un evento relacionado con depleción de volumen durante el tratamiento con dapagliflozina 5 mg comparado con un paciente con diurético de asa (1.8%) y 1 paciente ≥ 65 años de edad (0.4%) tratado con placebo (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73 m²), la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue mayor en los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg (4.7%) y dapagliflozina 5 mg (2.3%) que en aquéllos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales: Los eventos de infecciones genitales se reportaron en 5.5 y 0.6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis combinado de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Los eventos de infecciones genitales reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron todos de leves a

moderados. La mayoría de los eventos de infección genital respondieron a un curso inicial de tratamiento estándar y raramente resultaron en la suspensión del estudio (0.2% con dapagliflozina 10 mg frente a 0% con placebo). Se reportaron infecciones con mayor frecuencia en mujeres (8.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 1.2% con placebo) que en hombres (3.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 0.2% con placebo). Las infecciones genitales reportadas con mayor frecuencia fueron infecciones micóticas vulvovaginales en mujeres y balanitis en hombres.

En el análisis combinado de 9 de los 13 estudios a largo plazo controlados con placebo, los datos estuvieron disponibles. Para este análisis combinado a corto y largo plazo controlado con placebo (la duración media del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo); las proporciones de pacientes con eventos de infecciones genitales fueron 7.7% (156/2,026) con dapagliflozina 10 mg y 1.0% (19/1,956) con placebo. De los 156 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que experimentaron una infección, 106 (67.9%) tuvieron sólo una y 17 (10.9%) presentaron 3 o más. De los 19 pacientes tratados con placebo que experimentaron una infección, 17 (89.5%) tuvieron sólo una y ninguno presentó 3 o más.

En el análisis combinado de 13 estudios de corto plazo controlados con placebo los pacientes que tenían antecedentes de infección genital recurrente tenían mayor probabilidad de presentar un evento de infección genital (33.3% de pacientes con antecedentes de infección genital tratados con dapagliflozina 10 mg y 9.5% de pacientes con antecedentes de infección con placebo) durante el estudio que aquéllos sin un historial de infección (5.2% con dapagliflozina 10 mg y 0.5% con placebo).

En general, el tratamiento con dapagliflozina 5 mg fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

Infecciones de vías urinarias: Los eventos de infecciones de las vías urinarias se reportaron en 4.7 y 3.5% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis combinado de 13 estudios de corto plazo controlados con placebo. La mayoría de los eventos de infecciones de las vías urinarias reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron de leves a moderados. La mayoría de los pacientes respondieron a un curso inicial de tratamiento estándar y las infecciones de las vías urinarias raramente causaron la suspensión del estudio (0.2% con dapagliflozina 10 mg frente a 0.1% con placebo). Se reportaron infecciones con mayor frecuencia en mujeres (8.5% con Dapagliflozina 10 mg frente a 6.7% con placebo) que en hombres (1.8% con dapagliflozina 10 mg frente a 1.3% con placebo).

En el análisis combinado de 9 de los 13 estudios a largo plazo controlados con placebo, los datos estuvieron disponibles. Para este análisis combinado a corto y largo plazo con placebo (la duración media del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo); las proporciones de pacientes con eventos de infecciones del tracto urinario fueron 8.6% (174/2,026) con dapagliflozina 10 mg y 6.2% (121/1,956) con placebo. De

los 174 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que experimentaron una infección, 135 (77.6%) tuvieron sólo una y 11 (6.3%) presentaron 3 o más. De los 121 pacientes tratados con placebo que experimentaron una infección, 94 (77.7%) tuvieron sólo una y 12 (9.9%) presentaron 3 o más.

En el análisis combinado de 13 estudios de corto plazo con placebo los pacientes que tenían antecedentes de infección del tracto urinario recurrente tenían mayor probabilidad de presentar un evento de infección del tracto urinario (6.0% de pacientes con antecedentes de infección tratados con dapagliflozina 10 mg y 5.9% de pacientes con antecedentes de infección con placebo) durante el estudio que aquéllos sin un historial de infección (4.4% con dapagliflozina 10 mg y 3.0% con placebo).

En general, el tratamiento con Dapagliflozina 5 mg fue similar al tratamiento con Dapagliflozina 10 mg.

Hipoglucemia: La frecuencia de hipoglucemia depende del tipo de terapia de base usada en cada estudio. En estudios con dapagliflozina como terapia de adición a sulfonilurea o como terapia de adición a insulina, hubo tasas más elevadas de hipoglucemia con el tratamiento con dapagliflozina que con el tratamiento con placebo (véase Precauciones generales).

En estudios de dapagliflozina usada como monoterapia, terapia de adición a metformina, a pioglitazona y combinación inicial con metformina hasta por 102 semanas, no hubo episodios importantes de hipoglucemia. En un estudio con dapagliflozina 10 mg adicionado a sitagliptina (con o sin metformina) por hasta 48 semanas, se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con dapagliflozina 10 mg más sitagliptina (sin metformina). En estos estudios, la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre grupos de tratamiento, incluido placebo.

En un estudio con dapagliflozina 10 mg adicionado a glimepirida de hasta 48 semanas que también incluyó otras dosis de dapagliflozina, se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con 2.5 mg de dapagliflozina más glimepirida. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 7.9% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg más glimepirida y en 2.1% de los pacientes tratados con placebo más glimepirida.

En un estudio de adición a la combinación con metformina y sulfonilurea de hasta 52 semanas, no hubo episodios mayores de hipoglucemia reportados. Los episodios menores de hipoglucemia reportados fueron para 15.6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y 4.6% de pacientes tratados con placebo más metformina y una sulfonilurea. En un estudio de adición a metformina que comparó dapagliflozina y glipizida hasta 208 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia mayor en pacientes tratados con glipizida más Metformina y ninguno en los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina.

Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 3.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina y 45.6% de los pacientes tratados con glipizida más metformina.

En el estudio de terapia adición a insulina (con o sin 2 agentes antidiabéticos orales adicionales incluida metformina) que comparó dapagliflozina 10 mg más insulina con placebo más insulina hasta por 24 semanas, hubo 1 (0.5%) episodio de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con dapagliflozina 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. A la semana 104, se reportaron episodios mayores de hipoglucemia en 1.0 y 0.5% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo adicionado a insulina respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina hasta por 24 semanas. A la semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1 y 41.6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo adicionado a insulina respectivamente. En dos estudios adicionales que también incluyeron una proporción grande de pacientes que recibieron insulina como terapia base (sola o con uno o más tratamientos antidiabéticos orales) (véase Farmacocinética y farmacodinamia, Información de estudios clínicos), la tasa de episodios menores de hipoglucemia también se incrementó en los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg comparada con aquéllos tratados con placebo.

Malignidad: En el análisis combinado de los 21 estudios controlados con activo y placebo, la proporción global de pacientes con malignidad y tumores inespecíficos fue similar entre los pacientes tratados con dapagliflozina (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señal de carcinogénesis o mutagenicidad en estudios con animales (véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Cuando se consideraron los casos de ocurrencias de tumores en los diferentes órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado con dapagliflozina estuvo por arriba de 1 para algunos tumores (por ejemplo, vejiga y mama) y por debajo de 1 para otros (por ejemplo, sangre y linfático, ovárico, tracto renal). Ni los aumentos ni las disminuciones en el riesgo fueron estadísticamente significativos en cualquiera de los órganos y sistemas. Teniendo en cuenta la falta de hallazgos tumorales en los estudios no clínicos, así como la corta latencia entre la primera exposición al fármaco y el diagnóstico del tumor, se considera improbable una relación causal con cualquier tipo de tumor específico.

Pruebas de función hepática: En el análisis combinado de los 21 estudios controlados con activo y placebo, no hubo desequilibrio entre los grupos de tratamiento en la incidencia de las elevaciones de alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Alanina aminotransferasa (ALT) > 3x ULN se reportaron en 1.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Alanina aminotransferasa (ALT) o AST > 3x ULN y bilirrubina > 2x ULN se reportaron en 7 pacientes (0.1%) en cualquier dosis de dapagliflozina, 5

pacientes (0.2%) con dapagliflozina 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) con comparador.

Eventos relacionados con disminución de la función renal: En el análisis combinado de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, el informe hace referencia a eventos relacionados con disminución de la función renal agrupados (por ejemplo, disminución de la depuración de creatinina renal, insuficiencia renal, aumento de creatinina sanguínea y disminución de la tasa de filtración glomerular). Este grupo de eventos fue reportado en 3.2 y 1.8% de los pacientes quienes recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (línea basal eTFG $\geq$ 60 mL/min/1.73 m²), se reportaron eventos relacionados con la disminución de la función renal en 1.3 y 0.8% de los pacientes quienes recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo respectivamente. Los eventos relacionados con la disminución de la función renal fueron más comunes en pacientes con eTFG $\geq$ 30 y < 60 mL/min/1.73 m² (18.5% dapagliflozina 10 mg frente a 9.3% placebo).

La creatinina sérica fue evaluada adicionalmente en aquellos pacientes con eventos relacionados a la disminución de la función renal, y en la mayoría se observó un aumento en la creatinina de $\leq$ 0.5 mg/dL de la basal. Los incrementos en creatinina fueron en general transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles después de la suspensión del tratamiento.

En el análisis combinado de 13 estudios a corto plazo, controlados con placebo, los niveles promedio de creatinina sérica se incrementaron en una pequeña cantidad en la semana 1 (cambio medio de la basal: 0.041 mg/dL de dapagliflozina 10 mg frente a 0.008 mg/dL placebo) y disminuyeron hacia la basal en la semana 24 (cambio medio de la basal: 0.019 mg/dL de Dapagliflozina 10 mg frente a 0.008 mg/dL de placebo). No hubo cambios adicionales en la semana 102.

Seguridad cardiovascular: Se realizó un metaanálisis de eventos cardiovasculares en 21 estudios controlados con activo y placebo. Los eventos cardiovasculares se adjudicaron por parte de un comité independiente de adjudicación. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento de los siguientes desenlaces: muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto del miocardio y hospitalización debido a angina inestable. Los eventos primarios ocurrieron con una tasa de 1.62 por 100 pacientes al año en pacientes tratados con dapagliflozina y 2.06 en pacientes en tratamiento con comparador, por 100 pacientes al año. La tasa de riesgos comparando dapagliflozina con el comparador fue de 0.79 (IC de 95%: 0.58, 1.07). El tratamiento con dapagliflozina no está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Signos vitales: En un análisis combinado de 13 estudios controlados con placebo, se observó una disminución en la presión arterial en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg (cambio de la presión arterial sistólica media en posición sentada respecto al valor basal en la semana

24 de -3.7 mm Hg y cambio de la presión arterial diastólica media en posición sentada de -1.8 mm Hg para dapagliflozina 10 mg frente al cambio de la presión arterial sistólica de -0.5 mm Hg y diastólica de -0.5 mm Hg para el grupo de placebo). La medición de la presión arterial en posición reveló hipotensión ortostática en 13.1% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente a 11.3% de los pacientes tratados con placebo a lo largo del periodo de 24 semanas de tratamiento. En adición, en 2 estudios con pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, la medida de la presión arterial en posición reveló hipotensión ortostática en 3.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente a 1.7% de los pacientes tratados con placebo a través de los 2 estudios durante el periodo de 12 semanas de tratamiento (véase Farmacocinética y farmacodinamia, Información de estudios clínicos).

No se observó ningún otro cambio clínicamente importante en los signos vitales en pacientes con dapagliflozina.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El metabolismo de dapagliflozina está principalmente mediado por la conjugación glucurónico dependiente de UGT1A9. El principal metabolito, dapagliflozina 3-O-glucurónico, no es un inhibidor de SGLT2.

En estudios *in vitro*, ni dapagliflozina, ni Dapagliflozina 3-O-glucurónico inhibieron a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, así como tampoco indujeron a CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de fármacos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas, como tampoco se espera que los fármacos que inhiben o inducen a estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la glucoproteína P (Gp-P) y dapagliflozina 3-O-glucurónico es un sustrato para el transportador activo OAT3. Ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónico inhiben en forma significativa a Gp-P o a los transportadores activos OCT2, OAT1 u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados en forma concurrente, que sean sustratos de Gp-P, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efecto de otros fármacos en dapagliflozina: En estudios realizados en sujetos sanos, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por metformina, pioglitazona (un sustrato [principal] de CYP2C8 y [secundario] de CYP3A4), sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y de glucoproteína P), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Después de la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármaco) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó un descenso de 22% y un incremento de 51% respectivamente en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a las 24 horas, en cualquier caso.

Metformina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y metformina (1,000 mg), un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1 y hOCT-2.

Pioglitazona: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato (principal) de CYP2C8 y (secundario) de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C8.

Sitagliptina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de dapagliflozina con otros sustratos de hOAT-3.

Glimepirida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C9.

Voglibosa (inhibidor de α -glucosidasa): La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y voglibosa (0.2 mg tres veces al día), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y hidroclorotiazida (25 mg), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Bumetanida: La administración concomitante de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. La administración conjunta de dapagliflozina y bumetanida no cambió de forma importante el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para incrementar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Valsartán: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Simvastatina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de dapagliflozina con otros sustratos de CYP3A4.

Rifampicina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y rifampicina, un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármacos, administrada hasta el estado estacionario (600 mg/día) resultó en la disminución de la $C_{máx.}$ y el AUC de dapagliflozina en 7

y 22%, respectivamente. La cantidad media de glucosa excretada en la orina en 24 h después de la administración de dapagliflozina sola (51 g) no se vio afectada en forma marcada por la administración concomitante de rifampicina (45 g). No se recomienda ajuste de dosis de dapagliflozina cuando se administre dapagliflozina en forma concomitante con rifampicina.

Ácido mefenámico: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y ácido mefenámico, un inhibidor de UGT1A9, administrada hasta el estado estacionario (250 mg cada 6 horas) resultaron en un incremento en $C_{máx.}$ y AUC de dapagliflozina de 13 y 51% respectivamente. La cantidad media de glucosa excretada en orina por más de 24 horas después de la administración de dapagliflozina sola no fue significativamente afectada por la administración concomitante con ácido mefenámico. No se recomienda ajuste de dosis de dapagliflozina cuando se administra concomitantemente dapagliflozina con ácido mefenámico.

Efecto de dapagliflozina en otros fármacos: En estudios realizados en sujetos sanos, como se describe a continuación, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina o warfarina.

Metformina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y metformina (1,000 mg), un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2, no alteró la farmacocinética de metformina. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor del transporte mediado por hOCT-1 y hOCT-2.

Pioglitazona: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato (principal) de CYP2C8 y (secundario) de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de pioglitazona. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe de forma importante el metabolismo mediado por CYP2C8.

Sitagliptina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de sitagliptina. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor de la vía de transporte de hOAT-3.

Glimepirida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de glimepirida. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C9.

Hidroclorotiazida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg), no alteró la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Bumetanida: La administración concomitante de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg), incrementó los valores de $C_{máx.}$ y AUC de bumetanida en 13%. La administración concomitante de dapagliflozina no alteró

de forma importante las respuestas farmacodinámicas en estado estacionario (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a bumetanida en sujetos sanos.

Valsartán: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg), no alteró la farmacocinética de valsartán.

Simvastatina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no afectó la $C_{máx}$ de simvastatina, aunque incrementó el AUC en 20%, lo cual no se consideró como clínicamente relevante. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe de forma importante el metabolismo mediado por CYP3A4.

Digoxina: La administración concomitante de dapagliflozina (10 mg una vez al día seguidos de una dosis de carga de 20 mg) y una dosis única de digoxina (0.25 mg), un sustrato de la glucoproteína P, no afectó la farmacocinética de digoxina. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe ni induce de forma importante el transporte mediado por gp-P.

Warfarina: La administración concomitante de dapagliflozina (10 mg una vez al día seguidos de una dosis de carga de 20 mg) y una dosis única de warfarina (25 mg), no afectó la farmacocinética de S-warfarina, un sustrato de CYP2C19. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe ni induce de forma importante el metabolismo mediado por CYP2C19. Dapagliflozina tampoco afectó la farmacocinética de R-warfarina. Además, dapagliflozina no afectó la actividad anticoagulante de la Warfarina, medida a través del tiempo de protrombina (índice internacional normalizado, [INR]).

Otras interacciones: Los efectos del tabaquismo, dietas, productos herbolarios y el uso de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina no han sido estudiados de manera específica.

Interferencia con el análisis de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG): No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el análisis de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG son poco confiables en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:

Dapagliflozina no indujo tumores en ratones ni en ratas con cualquiera de las dosis evaluadas en estudios de carcinogenicidad de dos años. Las dosis orales de ratones consistieron en 5, 15 y 40 mg/kg/día en machos y 2, 10 y 20 mg/kg/día en hembras, y las dosis orales en ratas fueron de 0.5, 2 y 10 mg/kg/día tanto en machos como en hembras. Las dosis más altas evaluadas en ratones fueron equivalentes a múltiplos de exposición de AUC de aproximadamente 72x (machos) y 105x (hembras) el AUC humana con una DHMR de 10 mg/día. En ratas,

las exposiciones de AUC fueron aproximadamente 131x (machos) y 186x (hembras) el AUC humana con la DHMR.

Dapagliflozina fue negativa en el ensayo de mutagenicidad de Ames y fue positivo en un estudio de clastogenicidad *in vitro*, pero sólo en presencia de la activación de S9 y a concentraciones $\geq 100 \mu\text{g/mL}$. Cabe destacar que dapagliflozina fue negativa para clastogenicidad *in vivo* en un grupo de estudios en los que se evaluaron micronúcleos o reparación de ADN en ratas con múltiplos de exposición $> 2,100x$ la exposición humana a la DHMR. En estos estudios, junto con la ausencia de hallazgos de tumores en los estudios de carcinogenicidad en rata y ratón, respaldan el hecho de que dapagliflozina no representa un riesgo genotóxico para los humanos.

Los cambios en la transcripción de genes relacionados con dapagliflozina fueron evaluados en riñón, hígado, tejido adiposo y musculoesquelético de ratas diabéticas y obesas Zucker (ZFD) tratadas con dapagliflozina una vez al día por 5 semanas. Estos órganos fueron específicamente seleccionados, ya que representan órganos objetivo en el tratamiento de la diabetes. No hubo evidencia de que dapagliflozina causara cambios transcripcionales que fueran predictivos de promotores de tumores.

Dapagliflozina y su principal metabolito humano (3-O-glucurónido) no aumentó el crecimiento *in vitro* de seis carcinomas de células transicionales (CCT) de vejiga urinaria humana en líneas celulares a concentraciones $\geq 100x$ la $C_{máx}$ humana a las DHMR. En un estudio de xenoinjerto a un ratón, dapagliflozina administrada diariamente a los ratones atímicos macho y hembra implantados con tumores CCT humanos, no aumentó significativamente el tamaño de los tumores a exposiciones de hasta 75x y hasta 0.9x las exposiciones clínicas en la DHMR para dapagliflozina y su metabolito 3-O-glucurónido respectivamente. Estos estudios proporcionaron evidencia de que dapagliflozina y su principal metabolito humano no aumentan el crecimiento de tumores de vejiga urinaria.

En un estudio de fenotipos de 15 meses, no hubo pruebas de una diferencia en la sobrevivencia, el peso corporal, los parámetros clínicos patológicos o los hallazgos histopatológicos observados entre los ratones knockout para SGLT2 (KO) y su contraparte el tipo silvestre (WT). Los ratones SGLT2 KO tenían glucosuria, a diferencia de los ratones WT. A pesar de toda una vida de glucosuria, no hubo evidencia de alguna alteración en la función renal ni se observaron cambios proliferativos en los riñones o vejigas urinarias de los ratones SGLT2 KO. Estos datos sugieren fuertemente que los altos niveles de glucosa en orina no inducen tumores del tracto urinario o aceleran la patología del tracto urinario relacionada con la edad.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administraron dosis de 15, 75 o 300/210 mg/kg/día de dapagliflozina a machos (la dosis de 300 mg/kg/día se disminuyó a 210 mg/kg/día después de 4 días); mientras que a las hembras se les administró dosis de 3, 15 o 75 mg/kg/día. Dapagliflozina no tuvo efectos en el apareamiento, fertilidad o desarrollo

embrionario temprano en machos o hembras tratados con cualquier dosis evaluada (con múltiplos de exposición $\leq 1,708x$ y $998x$ la DHMR en machos y hembras, respectivamente). Sin embargo, con $300/210$ mg/kg/día, el peso de la vesícula seminal y del epidídimo se redujo, así como la motilidad espermática y el recuento de espermatozoide; y presentaron cantidades menores de espermatozoide morfológicamente anormal.

Teratogenicidad y alteración del desarrollo temprano: La administración directa de dapagliflozina a ratas juveniles destetadas, así como la exposición indirecta durante la última etapa del embarazo y la lactancia (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestre del embarazo con respecto a la maduración renal humana), están cada una asociada con el aumento de la incidencia o severidad de dilataciones renales pélvicas y tubulares en la progenie.

En un estudio de toxicidad juvenil, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día postnatal (DPN) 21 hasta el DPN 90, con dosis de 1, 15 o 75 mg/kg/día, se reportaron dilataciones renales pélvicas y tubulares con todos los niveles de dosis; las exposiciones de las crías a la dosis más baja evaluada fueron de $\geq 15x$ DHMR. Estos hallazgos se asociaron con incrementos relacionados con la dosis en el peso de los riñones y con el agrandamiento macroscópico de los riñones, observado con todas las dosis. Las dilataciones renales pélvicas y tubulares observadas en animales juveniles no se revirtieron por completo durante el periodo aproximado de 1 mes de recuperación.

En un estudio separado de desarrollo pre y postnatal, se administró el fármaco a ratas maternas desde el día de gestación (DG) 6 hasta el DPN 21 (también con dosis de 1, 15 o 75 mg/kg/día) y las crías se expusieron en forma indirecta dentro del útero, así como a través de la lactancia (se realizó un estudio satélite para evaluar las exposiciones de dapagliflozina en la leche y en las crías). Aumento en la incidencia o severidad de la dilatación renal pélvica se observó de nuevo en la descendencia adulta de madres tratadas, aunque sólo con 75 mg/kg/día (las exposiciones a dapagliflozina asociadas maternas y de las crías fueron $1,415x$ y $137x$, respectivamente, los valores humanos con la DHMR). La toxicidad del desarrollo adicional se limitó a reducciones relacionadas con la dosis en los pesos corporales de las crías, y se observaron sólo con dosis ≥ 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías que son $\geq 29x$ los valores humanos con la DHMR). La toxicidad materna fue evidente sólo a 75 mg/kg/día, y se limitó a reducciones transitorias en el peso corporal y en el consumo de alimento al inicio de la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para toxicidad del desarrollo, 1 mg/kg/día, está asociado con una exposición materna sistémica múltiple que es aproximadamente $19x$ el valor humano con la DHMR.

En estudios adicionales de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos que coincidían con los principales periodos de organogénesis en cada especie. No se observaron toxicidades maternas ni del desarrollo en conejos con

cualquier dosis evaluada (20, 60 o 180 mg/kg/día); la dosis de 180 mg/kg/día está asociada con una exposición sistémica múltiple de aproximadamente $1,191x$ la DHMR. En ratas, dapagliflozina no fue embrioletal ni teratogénica con dosis de hasta 75 mg/kg/día ($1,441x$ la DHMR). Las dosis de ≥ 150 mg/kg/día ($\geq 2,344x$ los valores humanos con la DHMR) se asociaron con toxicidades maternas y del desarrollo. La toxicidad materna incluyó mortalidad, signos clínicos a DHMR adversos y disminuciones en el peso corporal y en el consumo de alimentos. La toxicidad del desarrollo consistió en aumento de la letalidad embriofetal, aumento de incidencias de malformaciones fetales, variaciones óseas y reducción de pesos corporales fetales. Las malformaciones incluyeron: baja incidencia de malformaciones de vasos grandes, costillas y centros vertebrales fusionados, así como manubrios y centros esternales duplicados. Las variaciones fueron pequeñas osificaciones principalmente.

Toxicología animal: La mayoría de los efectos observados en estudios de toxicidad de dosis repetidas tanto en ratas como en perros se consideraron como secundarias a los incrementos mediados farmacológicamente en la glucosa en orina y consistieron en disminuciones en pesos corporales o ganancias de pesos corporales, aumento del consumo de alimentos e incrementos en los volúmenes de orina debido a la diuresis osmótica. Dapagliflozina fue bien tolerada cuando se administró por vía oral a ratas de hasta 6 meses con dosis de ≤ 25 mg/kg/día ($\geq 346x$ las exposiciones humanas con la DHMR) y en perros de hasta 12 meses con dosis de ≤ 120 mg/kg/día ($\geq 3,200x$ las exposiciones humanas con la DHMR). También, los estudios de dosis únicas con dapagliflozina indicaron que el metabolito dapagliflozina 3-O-glucurónido se habría formado tanto en estudios de toxicidad con rata y perro con niveles de exposición (AUC) que son mayores que o aproximadamente iguales a las exposiciones humanas anticipadas de dapagliflozina 3-O-glucurónido después de la administración de dapagliflozina a la DHMR. En ratas, el resultado más significativo de toxicidad no clínica de aumento del hueso trabecular y mineralización de tejido (asociado con el incremento de calcio sérico), fue el único observado con altos múltiplos de exposición ($\geq 2,100x$ basada en las exposiciones humanas a la DHMR). A pesar de alcanzar múltiplos de exposición de $\geq 3,200x$ la exposición humana a la DHMR, no se identificaron toxicidades limitantes de la dosis o de órganos objetivo en el estudio de 12 meses en perros.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada: La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg, administrada por vía oral, una vez al día en cualquier momento del día independientemente de la ingesta de alimentos.

Monoterapia y terapia de adición en combinación: La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día como monoterapia o como terapia de adición combinada con metformina (con o sin una sulfonilurea), una tiazolidinediona, una sulfonilurea (con o sin metformina), un inhibidor de DPP4 (con o sin metformina) o insulina (con o sin terapia antidiabética oral, ya sea

terapia dual de metformina más insulina o terapia triple de metformina más sulfonilurea más insulina).

Terapia de combinación inicial: La dosis inicial recomendada de dapagliflozina y metformina cuando se usa como terapia de combinación inicial es de 10 mg de dapagliflozina más 500 mg de metformina una vez al día. A los pacientes con control glucémico inadecuado con esta dosis, se les debería incrementar la dosis de metformina de acuerdo con los lineamientos de la información local aprobada.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: No está indicado ningún ajuste de dosis para dapagliflozina basado en la función renal.

La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal. Dapagliflozina no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (definida como TFGe persistente < 45 mL/min/1.73 m² por MDER o DepCr persistente < 60 mL/min por Cockcroft-Gault) o ERT (véase Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se necesita ajuste de dosis para dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes pediátricos y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y eficacia de dapagliflozina en pacientes pediátricos y adolescentes.

Pacientes geriátricos: No se requiere ningún ajuste de dosis para dapagliflozina basado en la edad (véase Precauciones generales).

Pacientes en riesgo de depleción de volumen: Para pacientes en riesgo de depleción de volumen debido a padecimientos coexistentes podría ser apropiado una dosis de inicio de 5 mg de dapagliflozina (véase Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se ha mostrado que dapagliflozina, administrada por vía oral, es segura y bien tolerada en sujetos sanos con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la DHMR). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en la orina para un periodo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin reportes de deshidratación, hipotensión arterial o desequilibrio electrolítico y sin efectos clínicamente importantes en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia para los pacientes tratados con dapagliflozina fue similar a placebo. En estudios clínicos en donde las dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la DHMR) de dapagliflozina se administraron durante 2 semanas en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la incidencia de hipoglucemia para sujetos a los que se administró dapagliflozina fue ligeramente superior que con placebo y no estuvo

relacionada con la dosis. Los índices de eventos adversos, incluidas la deshidratación o hipotensión para pacientes tratados con dapagliflozina, fueron similares a placebo, y no hubo cambios clínicamente significativos relacionados con la dosis en los parámetros de laboratorio, incluidos los electrolitos séricos y biomarcadores de función renal. En caso de una sobredosis, debería iniciarse el tratamiento de soporte adecuado, según lo indique el estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina por hemodiálisis.

XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 14 tabletas de 10 mg e instructivo anexo.
Caja con 28 tabletas de 10 mg e instructivo anexo

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No debe ser utilizado durante el embarazo ni la lactancia
Prohibida la venta fraccionada del producto
Consérvese la caja bien cerrada.
Este medicamento contiene lactosa, puede producir reacciones de hipersensibilidad
Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos:
safetymexico@tevamexico.com
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Teva Pharma México, S.A. de C.V.
Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero,
C.P. 45221, Zapopan, Jalisco, México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 171M2026 SSA IV



Descubra Teva México



@TevaMX



@tevamexico



@TevaMX



VEEVA: ESTL-MX-00030 | N. DE AVISO: 2614102002C00221 | N. DE REG. No. 171M2026 SSA IV

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.

Reporte cualquier sospecha de reacción adversa con el uso de este medicamento al correo:
safety.mexico@tevamexico.com