PROYECTO DE PROSPECTO

Glifosin
Dapagliflozina 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto contiene: Dapagliflozina (como Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato) 10,00 mg. Excipientes: Lactosa 50,00 mg; Anhídrido Silícico Coloidal 1,88 mg; Povidona Reticulada 10 mg; Estearato de Magnesio 2,5 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 250 mg; Hipromelosa 3,91 mg; Dióxido de Titanio 1,44 mg; Polietilenglicol 0,78 mg, Óxido de Hierro Amarillo 0,12 mg
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Fármaco usado en diabetes, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Código ATC: A10BK01.

INDICACIONES
Diabetes *mellitus* tipo 2
Glifosin está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada, en combinación con la dieta y el ejercicio:
- como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.
- en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (Ki: 0,55 nM) de SGLT2**.**
La inhibición de SGLT2 por Dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, Dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal. Los beneficios cardíacos de Dapagliflozina no dependen

únicamente del efecto reductor de la glucosa en la sangre y no se limitan a los pacientes con diabetes.
La Dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la tasa de filtrado glomerular (TFG).
Por tanto, en sujetos con glucosa sanguínea normal, la Dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. La Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La Dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con Dapagliflozina.
El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón. La Dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y su efecto en el SGLT2 es muy selectivo, siendo más de 1400 veces mayor que su efecto en el SGLT1, que es el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 después de la administración de Dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de Dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 tratados con Dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años.
Esta excreción urinaria de glucosa con Dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 tratados con Dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio.
La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

Farmacocinética

Absorción

La Dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) de Dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la Cmáx y el Área Bajo la Curva (ABC) de Dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de Dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de Dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración con una comida rica en grasas redujo la Cmáx de la Dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (Tmáx) en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el ABC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no

fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Dapagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La Dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de Dapagliflozina fue de 118 l.

Biotransformación

La Dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente Dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni Dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de Dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de depuración menor en humanos.

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral única de Dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la vida media plasmática terminal (t1/2) de Dapagliflozina fue de 12,9 horas. El *clearance* sistémico total medio de Dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La Dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como Dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de [14C]-Dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

Linealidad

La exposición a Dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de Dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no varió en función del tiempo tras la administración diaria durante un período de hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En el estado estacionario (20 mg de Dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el *clearance* plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a Dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la Dapagliflozina.

Insuficiencia hepática

En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de Cmáx y ABC de Dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), los valores medios de Cmáx y el ABC de Dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente con respecto a los controles sanos equiparados.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes mayores de 70 años.

Población pediátrica
No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.
Sexo
Se ha calculado que el ABCss medio de Dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.
Raza
No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.
Peso corporal
Se ha observado que la exposición a Dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad no muestran ningún riesgo especial para el ser humano. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La administración directa de Dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en las crías.

En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró Dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue muy superior (15 veces o más) a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis.

Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En otro estudio independiente de desarrollo pre y post-natal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia (se realizó un estudio satélite para evaluar la excreción de Dapagliflozina en la leche y la exposición de las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a Dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron sólo con dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías mayor que el valor observado - 29 veces o más- con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos para el desarrollo, que corresponde a la

dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada.
En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró Dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada. En ratas, la Dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la exposición correspondiente a la dosis máxima recomendada en humanos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Diabetes *mellitus* tipo 2

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de **Glifosin** (10 mg de Dapagliflozina) una vez al día.
Cuando la Dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Insuficiencia cardíaca

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de **Glifosin** (10 mg de Dapagliflozina) una vez al día.
En el estudio pivotal, Dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca.

Modo de administración

Glifosin puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

Como la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, **Glifosin** no se debe iniciar para mejorar el control glucémico en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.
Existe experiencia limitada con Dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si esta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg cuando se indique.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Dapagliflozina 10 mg no está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Dapagliflozina en niños y adolescentes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS
Uso en pacientes con disfunción renal
Tratamiento de la diabetes mellitus
La eficacia de Dapagliflozina en el control glucémico depende de la función renal y se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con Dapagliflozina presentaron como reacción adversa hipotensión y elevación de las concentraciones de creatinina, fósforo y hormona paratiroidea (PTH), en comparación con placebo.
Para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes *mellitus*, no debe iniciarse el tratamiento con Dapagliflozina en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Dapagliflozina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).
Se recomienda el control de la función renal:
- Antes de iniciar el tratamiento con Dapagliflozina y luego al menos una vez al año.
- Antes de iniciar un tratamiento con medicamentos concomitantes que podrían alterar la función renal, y luego de manera periódica.
- En pacientes con deterioro moderado de la función renal (TFG < 60 ml/min), al menos 2 a 4 veces al año.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
Existe experiencia limitada con Dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).
En los pacientes tratados con Dapagliflozina tanto por insuficiencia cardíaca como por diabetes *mellitus* tipo 2, se debe considerar un tratamiento adicional hipoglucemiante si la TFG cae de forma persistente por debajo de 45 ml/min.
Uso en pacientes con disfunción hepática
Existe experiencia limitada en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a Dapagliflozina es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave.
Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión
Debido a su mecanismo de acción, Dapagliflozina aumenta la diuresis lo que puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos, más pronunciado en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.
Se debe tener precaución en pacientes en los que una caída de la presión arterial inducida por la Dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, como ser pacientes con tratamiento antihipertensivo, antecedentes de hipotensión o 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 corporal total (por ejemplo, exploración física, medición de la presión 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.
Cetoacidosis diabética
Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ejemplo,

pacientes con diabetes tipo 1, 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.
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.
Antes de iniciar el tratamiento con Dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.
Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con Dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del 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 250 mg/dl.
En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con Dapagliflozina de inmediato.
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.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado durante la poscomercialización casos de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.
Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como 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 necrotizante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir la Dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluyendo 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 una pielonefritis o urosepsis.

Edad avanzada

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 conversora 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.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia limitada en estudios clínicos con Dapagliflozina en la clase IV de la escala de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA, por su sigla en inglés) es limitada.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de dedos 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, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La Dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de Dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la enzima UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, Dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que Dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre Dapagliflozina

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis única, indican que la farmacocinética de la Dapagliflozina no se ve alterada por los siguiente fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de Dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (ABC) a Dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de Dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a Dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de la Dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis única, sugieren que la Dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por la Razón Internacional Normalizada (RIN). La combinación de una dosis única de Dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del ABC de la simvastatina y un 31% del ABC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el método de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Dapagliflozina.

Lactancia

Se desconoce si la Dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de Dapagliflozina y/o sus metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes. Como no se puede descartar un riesgo para los recién nacidos o los lactantes, las mujeres que amamantan no deben utilizar Dapagliflozina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de **Glifosin** 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.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema. Las categorías de frecuencia se definen como: 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo y durante la poscomercialización

Sistemas de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis balanitis e infecciones genitales relacionadas (1),(2),(11) Infección del tracto urinario (1),(3), (12)	Infección por hongos (12)		Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) (1),(8)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con insulina o sulfonilureas)		Depleción del volumen (1),(4) Sed (12)	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes *mellitus* tipo 2) (1),(8), (10)	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento (12) Sequedad de boca (12)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción (9)			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda (11)			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria*(5)	Nicturia		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal (12) Prurito genital (12)		

Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito (6) Disminución del *clearance* renal de creatinina durante el tratamiento inicial (1) Dislipidemia (7)	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial (1), (12) Aumento de la urea sanguínea (12) Disminución de peso (12)		

(1) Ver información adicional a continuación en **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.**
(2) Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Cándida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
(3) Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
(4) La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
(5) La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
(6) La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,3 % en el grupo tratado con Dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
(7) El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para grupo con Dapagliflozina 10 mg frente al grupo al que se administró placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos –2,7% frente a -0,7%.
(8) Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"
(9) La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con fármaco activo o con placebo, la frecuencia de la erupción fue similar en Dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
(10) Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. La frecuencia se basa en el promedio anual.

(11) Notificadas en ≥ 2% de los sujetos y ≥ 1% más y al menos 3 sujetos más tratados con Dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
(12) Notificadas como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento y notificadas en ≥ 0,2% de los sujetos y un ≥ 0,1% más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con Dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron Dapagliflozina 10 mg y placebo respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con Dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para Dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Durante la poscomercialización se han notificado casos de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo Dapagliflozina.
En un estudio con 17.160 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con Dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes *mellitus.*
Para estudios de Dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con Dapagliflozina o placebo.
Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre Dapagliflozina 10 mg y placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico cuyo tiempo medio de exposición fue de 48 meses, se informaron eventos de CAD en 27 pacientes del grupo tratado con Dapagliflozina 10 mg y en 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo de Dapagliflozina, 22 recibían insulina como tratamiento concomitante en el momento del evento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes *mellitus* tipo 2.
En el estudio de prevención de eventos en insuficiencia cardíaca con Dapagliflozina, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en el grupo de Dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se informaron más frecuentemente en el grupo tratado con Dapagliflozina 10 mg en comparación con el grupo que recibió placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con Dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina fueron agrupadas en este término para su evaluación (por ejemplo, descenso del *clearance* de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron Dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFG estimada $\geq$ 60 ml/min/1,73m2) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron Dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFG estimada $\geq$ 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 eventos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de $\leq$ 0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de eventos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de Dapagliflozina mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, amarillos, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **GLIFOSIN** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.694.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro. 5391/22.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.