



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DACTILUS / DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO 6,15 mg) 5 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 12,3 mg) 10 mg; aprobada por Certificado N° 58.576.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLYXAMBI / LINAGLIPTINA + EMPAGLIFLOZINA; forma farmacéutica y concentración: DACTILUS / DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO 6,15 mg) 5 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DAPAGLIFLOZINA (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 12,3 mg) 10 mg; los nuevos prospectos obrantes en los documentos IF-2022-51712693-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-51712866-APN-DERM#ANMAT, información para el paciente obrante en los documentos IF-2022-51712068-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-51712274-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.576, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT

mb

Mbv

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Dactilus®
Dapagliflozina 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Dactilus® 5 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Crospovidona; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Opadry II Amarillo^a.

^a Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Diabetes mellitus tipo 2:

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

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

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

Insuficiencia cardíaca

Dactilus® está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con reducción de fracción de eyección.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor extremadamente potente (K_i : 0.55 nM), selectivo y reversible del cotransportador 2 de sodio – glucosa (SGLT2).

La inhibición de SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo renal proximal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a excreción de glucosa y diuresis osmótica. Por tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal que se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Los efectos secundarios de la inhibición de SGLT2 con dapagliflozina también incluyen una modesta reducción en presión arterial, reducción del peso corporal y aumento del hematocrito.



Los beneficios cardio-renales de dapagliflozina no depende únicamente del efecto hipoglucemiante y no se limita a los pacientes con diabetes.

Dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa desde la administración de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el período de tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la TFG. Así, en sujetos con glucosa normal, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. El efecto de dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos de dapagliflozina se ha observado que la función de las células beta evaluada con el modelo de homeostasis (HOMA) mejora con el tiempo.

El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones. Dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la 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

Después de la administración de dapagliflozina se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes con diabetes tipo 2 excretaron aproximadamente 70 gramos al día de glucosa en la orina (lo que corresponde a 280 kcal/día) durante el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina al día durante 12 semanas. Se comprobó la excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg al día de dapagliflozina durante un período de hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa inducida por dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumentos del volumen de orina en pacientes con diabetes tipo 2. En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con una dosis de dapagliflozina de 10 mg, tales aumentos del volumen de orina se mantuvieron después de 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml al día. El aumento del volumen de orina se acompañó de un aumento pequeño y transitorio de la natriuresis, sin modificaciones de las concentraciones séricas de sodio.

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

Eficacia y seguridad clínica

Diabetes mellitus tipo 2

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

Para evaluar la eficacia glucémica y la seguridad de **Dactilus**[®], se llevaron a cabo 14 estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego, en los que participaron 7056 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 4737 recibieron dapagliflozina. Doce estudios incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas, 8 incluyeron extensiones de 24 a 80 semanas (hasta una duración total de 104 semanas), y uno tuvo una duración de 52 semanas con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio 208 semanas). La duración media de la diabetes varió de 1.4 a 16.9 años. El 50 % de los pacientes padecían disfunción renal leve y el 11% disfunción renal moderada. El 51% de los pacientes eran varones, el 84% eran de raza blanca, el 8 % asiáticos, el



4% de raza negra y el 4% de otros grupos raciales. El 81 % de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 . Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente e hipertensión.

Se realizó un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo en 17,160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto sobre eventos cardiovasculares y renales.

Control glucémico

Monoterapia

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

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

Tabla 1. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con dapagliflozina

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.01	7.79
Variación frente al valor inicial ^c	-0.89	-0.23
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.66 ^d	
(IC del 95%)	(-0.96, -0.36)	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron: HbA1c < 7%		
Tras el ajuste en función del valor inicial	50.8 [§]	31.6
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.13	88.77
Variación frente al valor inicial ^c	-3.16	-2.19
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.97	
(IC del 95%)	(-2.20, 0.25)	

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

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

^d $p < 0.0001$ frente al placebo.

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

Tratamiento combinado

En un estudio de no inferioridad de 52 semanas controlado con un fármaco de referencia (con períodos de extensión de 52 y 104 semanas), se comparó la adición de **Dactilus**[®] o de una sulfonilurea (glipizida) al tratamiento con metformina en pacientes con un



control glucémico inadecuado (HbA1c > 6.5% y ≤ 10%). Los resultados indicaron que la reducción media de HbA1c entre el inicio del estudio y la semana 52 fue similar con dapagliflozina y con la glipizida, demostrando así la no inferioridad (Tabla 2). En la semana 104, la variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.32% para dapagliflozina y -0.14% para glipizida. En la semana 208, la variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.10% para dapagliflozina y 0.20% para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3.5%, 4.3% y 5.0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40.8%, 47.0% y 50.0%, respectivamente). La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue de 56.2% y 39.7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50.0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

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

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial ^c	-0.52	-0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina ^c	0.00 ^d	
(IC del 95%)	(-0.11, 0.11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial ^c	-3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina ^c	-4.65*	
(IC del 95%)	(-5.14, -4.17)	

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

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial

^d No inferior a la asociación de glipizida + metformina

* p < 0.0001

Con respecto al placebo, la adición de dapagliflozina a la metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c después de 24 semanas (p < 0.0001; Tablas 3, 4 y 5).

Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación (glimepirida e insulina) con datos de 48 semanas (glimepirida) y datos de hasta 104 semanas (insulina). En la semana 48, en adición a sitagliptina (con o sin metformina), la variación media ajustada con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo, fue de -0.30% y 0.38%, respectivamente. En el estudio de adición a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (la variación media ajustada con respecto al valor basal fue del -0.78% con 10 mg de dapagliflozina y 0.02% con placebo). En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa), las reducciones en la HbA1c fueron de 0.71% y -0.06% de la variación media ajustada desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, la



dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina con una dosis media de 76 UI/día, en el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10.5 UI/día y 18.3 UI/día desde los valores iniciales (un promedio de 84 y 92 UI/día de dosis media) en la semana 48 y 104, respectivamente. La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio para la semana 104 fue de 72.4% para el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y 54.8% para el grupo con placebo.

Tabla 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (método LOCF^a) sobre la adición de dapagliflozina al tratamiento con metformina o sitagliptina (con o sin metformina).

	Adición de la dapagliflozina al tratamiento			
	Metformina ¹		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina ²) ± Metformina ¹	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7.92	8.11	7.90	7.97
Variación frente al valor inicial ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.54*		-0.48*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7%				
Tras el ajuste en función del valor inicial	40.6**	25.9		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86.28	87.74	1.02	89.23
Variación frente al valor inicial ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Diferencia con respecto al placebo ^c	-1.97*		-1.89*	
(IC del 95%)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

¹ Metformina: ≥ 1500 mg/día; ² Sitagliptina 100 mg/día

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

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

* p < 0.0001 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral

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



Tabla 4. Resultados obtenidos después de 24 semanas en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de dapagliflozina con sulfonilurea (glimepirida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glimepirida ¹)		Sulfonilurea + Metformina ²	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Valor inicial (media)	8.07	8.15	8.08	8.24
Variación frente al valor inicial ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
% Pacientes que lograron: HbA1c <7% (LOFC)^d				
Ajustado respecto al valor inicial	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	80.56	80.94	88.57	90.07
Variación frente al valor inicial ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC el 95%)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹Glimepirida 4 mg/día; ²Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥1500 mg/día mas la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima tolerada, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento.

^aPacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

^bColumnas 1 y 2, HbA1c analizada usando la LOCF (ver nota d); Columnas 3 y 4, HbA1c analizada usando el LRM (ver nota e)

^cMedidas de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

^dLOFC: Última observación considerada (antes del rescate)

^eLRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

*p<0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)

Tabla 5. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de dapagliflozina e insulina (sola o combinada con un hipoglucemiante oral)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina	Placebo + insulina
-----------	------------------------------------	-----------------------



	± hipoglucemiante oral ²	± hipoglucemiante oral ²
N^a	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.58	8.46
Variación frente al valor inicial ^c	-0.90	-0.30
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.63	94.21
Variación frente al valor inicial ^c	-1.67	0.02
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC el 95%)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Dosis media diaria de insulina (UI)¹		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
variación frente al valor inicial ^c	-1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 10% de la dosis media diaria de insulina (%)	19.7**	11.0

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en o antes de la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, cuando era necesario).

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial y del tratamiento con un hipoglucemiante oral

* p < 0.0001 frente a la asociación de placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

** p < 0.05 frente a la asociación de placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

¹ Sólo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta, intermedia y basal) en los pacientes que cumplían los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

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

En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

Un total de 1,236 pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados activos de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo versus terapia con los monocomponentes.

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina).

Tabla 6: Resultados en la semana 24 (LOCFa) en un estudio activo-controlado de dapagliflozina y terapia de combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo.



Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N^a	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9.10	9.03	9.03
Variación frente al valor inicial ^c	-1.98	-1.45	-1.44
Diferencia con respecto a dapagliflozina ^c (IC del 95%)	-0.53* (-0.74, -0.32)		
Diferencia con respecto a dapagliflozina ^c (IC del 95 %)	-0.54* (-0.75, -0.33)	-0.01 (-0.22, 0.20)	

^aLOCF: última observación (antes del rescate para pacientes rescatados) llevada adelante.

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

^cMedia cuadrática ajustada por el valor de referencia.

* p-valor <0.0001.

Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada

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

Tabla 7. Resultados de un ensayo de 28 semanas de tratamiento con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada versus dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (intención de tratar a los pacientes)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg QD + Liberación prolongada exenatida 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW	Liberación prolongada exenatida 2 mg QW + Placebo QD
N^a	228	230	227
HbA1c (%)^b			
Valor inicial (media)	9.29	9.25	9.26
Variación frente al valor inicial ^c	-1.98	-1.39	-1.60
Diferencia con respecto al cambio desde el valor inicial entre combinación y principio activo solo. (IC del 95%)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.69* (-0.63, -0.49)
% Pacientes que lograron: HbA1c <7%	44.7	19.1	26.9



Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92.13	90.87	89.12
Variación frente al valor inicial ^c	-3.55	-2.22	-1.56
Diferencia con respecto al cambio desde el valor inicial combinación y principio activo solo.		-1.33*	-2.07*
(IC el 95%)		(-2.12, -0.55)	(-2.79, -1.35)

QD = una vez al día, QW = una vez a la semana, N = número de pacientes, IC = intervalo de confianza.

^aLas medias de mínimos cuadrados ajustados (Medias LS) y las diferencias del grupo de tratamiento en el cambio con respecto a los valores de referencia en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) que incluye el tratamiento, la región, el estrato de HbA1c inicial (<9.0% o ≥ 9.0%), semana, e interacción de tratamiento por semana como factores fijos, y valor de referencia como covariable.

* p <0,001, ** p <0,01.

Todos los valores P son valores p ajustados para multiplicidad.

Los análisis excluyen las mediciones después de la terapia de rescate y la interrupción prematura del estudio medicinal producto.

Glucemia en ayunas

El tratamiento con 10 mg de dapagliflozina, ya sea en monoterapia o combinada con metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina, produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (de -1.90 a -1.20 mmol/l [de -34.2 a -21.7 mg/dl]) frente al placebo (de -0.33 a 0.21 mmol/l [de -6.0 a 3.3 mg/dl]). Este efecto se observó desde la primera semana de tratamiento y se mantuvo en los estudios que abarcaron períodos de hasta 104 semanas.

La terapia de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio como resultado reducciones significativamente mayores en FPG en la Semana 28: -3.66 mmol / IL (-65.8 mg / dL), en comparación con -2.73 mmol / IL (-49.2 mg / dL) por dapagliflozina sola (p <0,001) y -2,54 mmol / IL (-45,8 mg / dL) para exenatida sola (p <0,001).

En un estudio dedicado en pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a <60 ml / min / 1.73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en FPG en la Semana 24: -1.19 mmol / L (-21.46 mg / dL) en comparación con -0.27 mmol / L (-4.87 mg / dL) para el placebo (p = 0.001).

Glucosa posprandial

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con la glimepirida produjo, después de 24 semanas, reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial medida 2 horas después de comer, que se mantuvieron hasta la semana 48.

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con la sitagliptina (con o sin metformina) produjo, después de 24 semanas, reducciones en la glucosa posprandial medida 2 horas después de comer, que se mantuvieron hasta la semana 48.

La terapia de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio lugar a reducciones significativamente mayores en la glucosa posprandial de 2 horas en la Semana 28 en comparación con cualquiera de los agentes solo.

Peso corporal

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas del peso corporal después de 24 semanas



($p < 0.0001$, Tablas 3 y 4). Estos efectos se mantuvieron en estudios a largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2.22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2.14 y -2.88 kg, respectivamente.

Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de no inferioridad con control activo, dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con glipizida de -4.65 kg a las 52 semanas ($p < 0.0001$, tabla 2) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5.06 kg y -4.38 kg, respectivamente). La combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con cualquiera de los agentes solos (Tabla 7).

Un estudio de 24 semanas, que se llevó a cabo en 182 pacientes diabéticos y que utilizó la técnica de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) para evaluar la composición corporal, reveló que con el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina + metformina vs placebo + metformina las reducciones del peso corporal, eran a expensas de tejido adiposo en comparación con el tejido magro y pérdida de fluidos.

En un subestudio que utilizó imágenes de resonancia magnética, el tratamiento con la asociación de **Dactilus**[®] y metformina produjo una disminución numérica del tejido adiposo visceral frente al tratamiento con placebo y metformina.

Presión arterial

En un meta-análisis predefinido de 13 estudios clínicos controlados con placebo, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo después de 24 semanas variaciones frente a los valores iniciales de -3.7 mmHg de la presión arterial sistólica y de -1.8 mmHg de la presión arterial diastólica, frente a variaciones respectivas de -0.5 mmHg y -0.5 mmHg en el grupo placebo. Se observaron reducciones similares hasta la semana 104. La terapia combinada de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la Semana 28 (-4.3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1.8 mmHg, $p < 0.05$) y exenatida de liberación prolongada sola (-1.2 mmHg, $p < 0.01$).

En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración, un total de 1062 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente e hipertensión (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA sumado a un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual, proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3.1 y 4.3 mmHg, respectivamente.

En un estudio dedicado en pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml / min / 1.73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial sistólica sentada en la semana 24: -4.8 mmHg en comparación con -1.7 mmHg para el placebo ($p < 0.05$).

Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada ERC 3A (TFGe ≥ 45 - < 60 ml/min/1.73 m²)

La eficacia de dapagliflozina fue evaluada en un estudio dedicado en pacientes con diabetes con TFGe ≥ 45 a < 60 ml / min / 1.73 m² quienes tenían un inadecuado control glucémico con el cuidado habitual. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones de la HbA1c y peso corporal comparado con placebo (tabla 8).

Tabla 8. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con un TFGe ≥ 45 a < 60 ml / min / 1.73 m²



	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.35	8.03
Variación frente al valor inicial ^b	-0.37	-0.03
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.34*	
(IC del 95%)	(-0.53, -0.15)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	92.51	88.30
Variación frente al valor inicial ^c	-3.42	-2.02
Diferencia con respecto al placebo ^c	-1.43*	
(IC el 95%)	(-2.15, -0.69)	

a Metformin or metformin hydrochloride were part of the usual care in 69.4% and 64.0% of the patients for

the dapagliflozin and placebo groups, respectively.

b Least squares mean adjusted for baseline value

c Derived from least squares mean adjusted for baseline value

* p<0.001

Pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 9%

En un análisis predefinido de los pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 9.0%, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo reducciones estadísticamente significativas de HbA1c después de 24 semanas, tanto en monoterapia (variación media ajustada frente al valor inicial: -2.04% y 0.19% en los grupos tratados con 10 mg de dapagliflozina y con un placebo, respectivamente) como en combinación con la metformina (variación media ajustada frente al valor inicial: -1.32% y -0.53% en el grupo de dapagliflozina y el grupo placebo, respectivamente).

Resultados cardiovasculares y renales

El efecto de dapagliflozina en los eventos cardiovasculares (DECLARE) fue un estudio clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con el placebo en los resultados cardiovasculares y renales cuando se agrega a la terapia de fondo actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 55 años en hombres o ≥ 60 años en mujeres y uno o más de dislipidemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) sin haber tenido un evento cardiovascular al inicio del estudio (prevención primaria) o enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria).

De 17.160 pacientes asignados al azar, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10,186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron asignados al azar a dapagliflozina 10 mg y 8,578 a placebo, y fueron seguidos durante una mediana de 4.2 años.

La edad media de la población estudiada fue de 63.9 años, 37.4% eran mujeres. En total, el 22,4% había tenido diabetes durante ≤ 5 años, la duración media de la diabetes fue de 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC promedio fue de 32,1 kg / m².

Al inicio del estudio, el 10,0% de los pacientes tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca. La TFGe media fue de 85,2 ml / min / 1,73 m², el 7,4% de los pacientes tenía una TFG <60 ml / min / 1,73 m², y el 30,3% de los pacientes tenía micro o



macroalbuminuria (albúmina en orina a razón de creatinina [UACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg / g o > 300 mg / g, respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) usaron uno o más medicamentos para la diabetes al inicio del estudio, 82% de los pacientes estaban siendo tratados con metformina, 41% con insulina, 43% con una sulfonilurea.

Los puntos finales primarios fueron el tiempo hasta el primer evento del compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, o accidente cerebrovascular isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer evento compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Los puntos finales secundarios fueron un punto final compuesto por renal y mortalidad por cualquier causa.

Eventos cardiovasculares adversos mayores

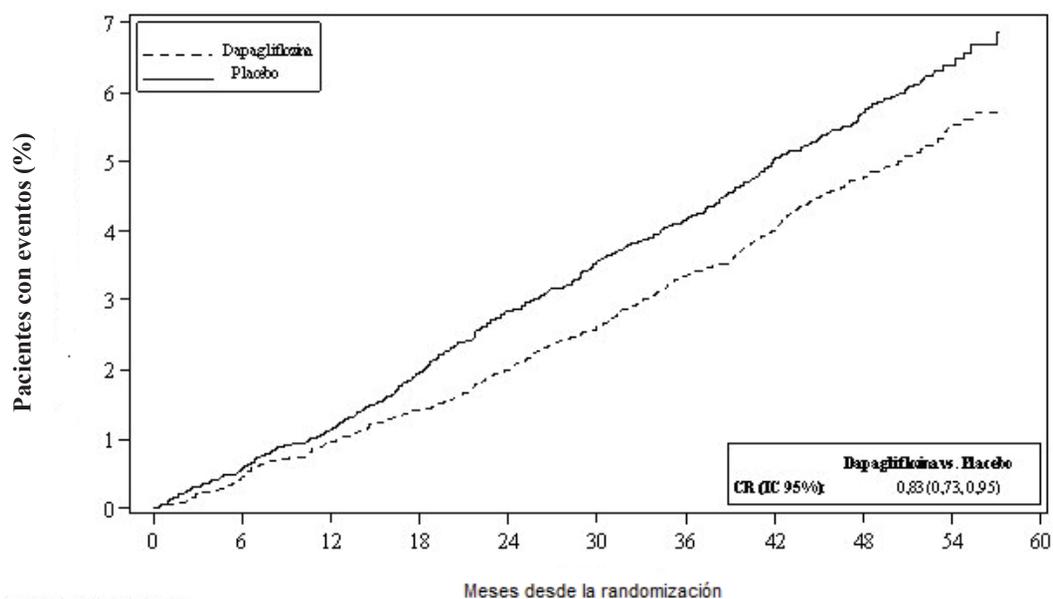
Dapagliflozina 10 mg demostró no inferioridad versus placebo para el compuesto cardiovascular muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico (unilateral $p < 0,001$).

Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular

Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención del compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento fue impulsado por la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencias en muerte cardiovascular (Figura 2).

El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, con y sin insuficiencia cardíaca al inicio del estudio, y fue consistente a través de subgrupos clave, incluidos edad, sexo, función renal (TFGe) y región.

Figura 1: Tiempo hasta la primera vez que ocurre la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular

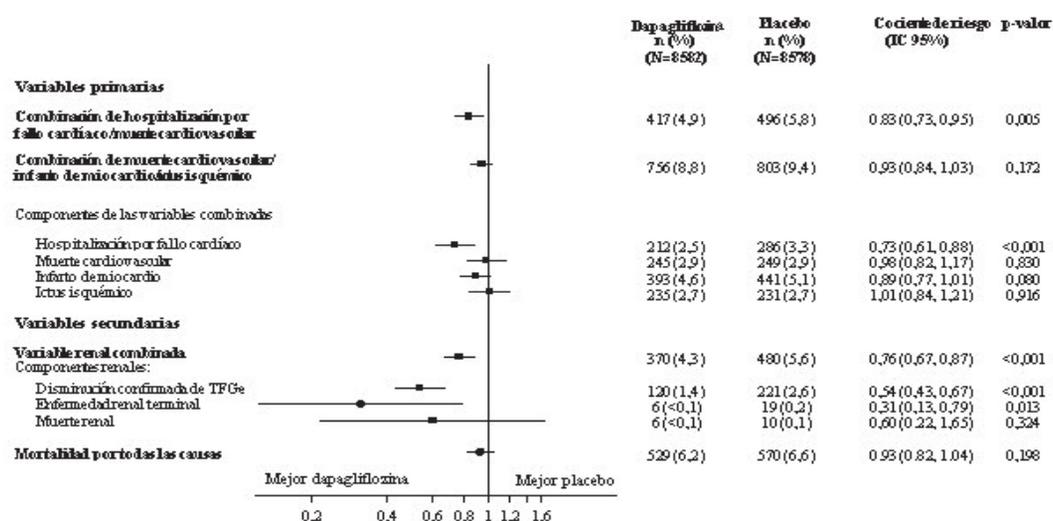


Pacientes en riesgo		Meses desde la randomización									
Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626	
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573	

Los pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.
 HR = Cociente de riesgos CI = Intervalo de confianza.

Los resultados sobre los puntos finales primarios y secundarios se muestran en la Figura 2. La superioridad de dapagliflozina sobre placebo no se demostró para MACE ($p = 0.172$). El punto final compuesto renal y mortalidad por todas las causas, por lo tanto, no fueron evaluados como parte del procedimiento de prueba confirmatorio.

Figura 2: Efectos de tratamiento para los puntos finales compuestos primarios y sus componentes, y los puntos finales secundarios y sus componentes.



El punto final compuesto renal se define como: disminución confirmada sostenida $\geq 40\%$ en TFGe a TFGe <60 mL / min / 1.73m^2 y / o enfermedad renal en etapa terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante renal, TFGe confirmado sostenido <15 mL / min / 1.73m^2) y / o muerte renal o cardiovascular.

Los valores p son valores p de dos lados para puntos finales primarios y valores p nominales para puntos finales secundarios y todos los componentes individuales. El tiempo hasta el primer evento se analizó en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no se suma al número de eventos en el punto final compuesto.

IC = intervalo de confianza.

Nefropatía

Dapagliflozina redujo la incidencia de eventos del compuesto de disminución confirmada TFGe sostenida, enfermedad renal en etapa terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos fue impulsada por reducciones en los eventos de los componentes renales; disminución sostenida de la TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2).

La razón de riesgo para el tiempo hasta la nefropatía (disminución sostenida de TFGe, enfermedad renal en etapa terminal y muerte renal) fue de 0.53 (IC 95% 0.43, 0.66) para dapagliflozina versus placebo.

Además, dapagliflozina redujo la nueva aparición de albuminuria sostenida (cociente de riesgo de 0,79 [IC 95% 0.72, 0.87]) y condujo a una mayor regresión de macroalbuminuria (razón de riesgo 1.82 [IC 95% 1.51, 2.20]) en comparación con placebo.

Insuficiencia cardíaca

La dapagliflozina y la prevención de resultados adversos en la insuficiencia cardíaca (DAPA-HF) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (Nueva York Heart Association [NYHA] clase funcional II-IV) con fracción de eyección reducida (ventrículo izquierdo fracción de eyección [FEVI] \leq 40%) para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo, cuando se agrega a la terapia de referencia estándar de atención, en la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

De 4.744 pacientes, 2.373 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.371 a placebo y se les dio seguimiento durante una mediana de 18 meses. La edad media de la población de estudio fue de 66 años, el 77% eran hombres.

Al inicio del estudio, el 67,5% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, 31,6% clase III y 0,9% clase IV, la mediana de la FEVI fue del 32%, el 56% de las fallas cardíacas fueron isquémicas, el 36% no fueron isquémicas y el 8% eran de etiología desconocida. En cada grupo de tratamiento, el 42% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes en cada grupo fueron clasificados como con diabetes mellitus tipo 2 basada en una HbA1c \geq 6,5% tanto en el reclutamiento como en la aleatorización. Los pacientes fueron 30 en terapia estándar de cuidado. El 94% de los pacientes fueron tratados con IECA, ARA II o inhibidor del receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI, 11%), 96% con betabloqueantes, 71% con antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), el 93% con diurético y el 26% tenía un dispositivo implantable.

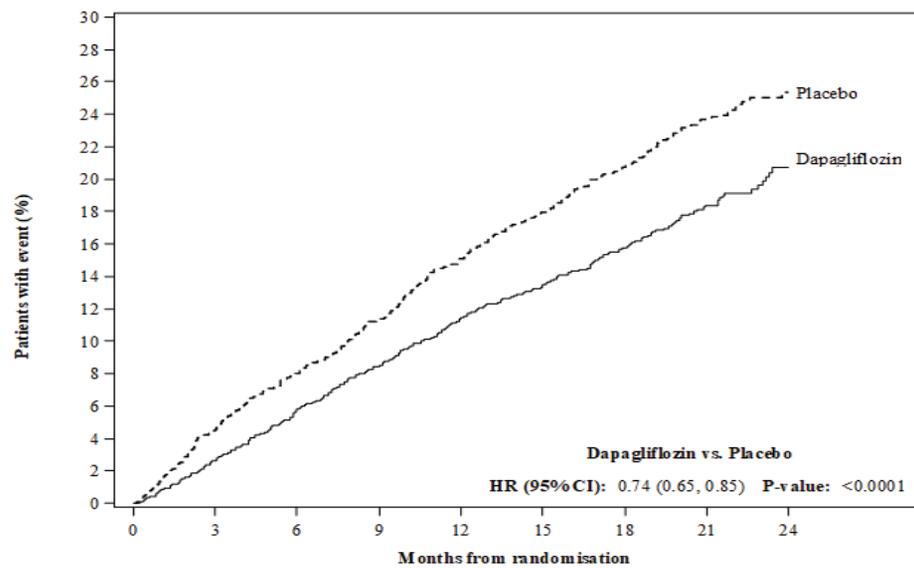
Se incluyeron en el estudio pacientes con TFGe \geq 30 ml / min / 1,73 m² en el momento de la inscripción. La TFGe media fue de 66 ml / min / 1,73 m², el 41% de los pacientes tenía una TFGe $<$ 60 ml / min / 1,73 m² y el 15% TFGe $<$ 45 ml / min / 1,73 m².

Muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Dapagliflozina fue superior al placebo en la prevención de la variable principal compuesta de muerte por enfermedades cardiovasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (HR 0,74 [IC 95% 0,65, 0,85], $p <$ 0,0001). El número necesario a tratar por año fue 26 (IC del 95%: 18, 46). El efecto fue observado temprano y se mantuvo a lo largo de la duración del estudio (Figura 3).

Figura 3: Tiempo hasta la primera ocurrencia del compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por visita urgente por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca





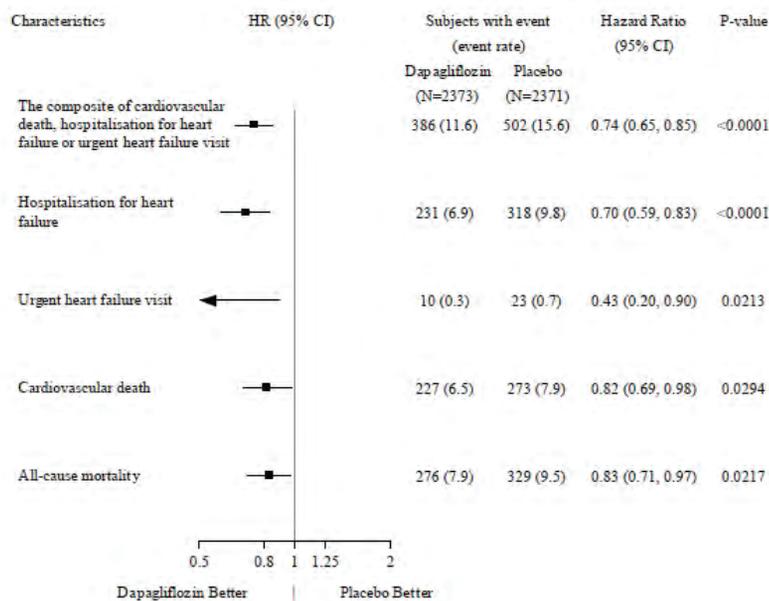
Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210	
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210	

Una visita urgente por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación urgente y no planificada por un médico, por ej. en una emergencia y que requiere tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (que no sea solo un aumento de diuréticos orales).

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.

Los tres componentes del criterio de valoración principal compuesto contribuyeron individualmente al tratamiento efecto (Figura 4). Hubo pocas visitas urgentes por insuficiencia cardíaca.

Figura 4: Efectos del tratamiento para el criterio de valoración principal compuesto, sus componentes y todas las causas mortalidad.



Una visita urgente por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación urgente y no planificada por un médico, por ej. en una emergencia y que requiere tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (que no sea solo un aumento de diuréticos orales).

El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no se suman al número de eventos en el punto final compuesto.

Las tasas de eventos se presentan como el número de sujetos con eventos por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

Los valores p para componentes individuales y mortalidad por todas las causas son nominales.

Dapagliflozina también redujo el número total de eventos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) y muerte cardiovascular; hubo 567 eventos en el grupo de dapagliflozina versus 742 eventos en el grupo de placebo (cociente de tasas 0,75 [IC del 95%: 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto con diabetes tipo 2 mellitus y sin diabetes. La dapagliflozina redujo el criterio de valoración principal compuesto de incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con un HR de 0,75 (IC del 95%: 0,63; 0,90) en pacientes con diabetes y 0,73 (IC del 95%: 0,60; 0,88) en pacientes sin diabetes. Los HR (cocientes de riesgo) para muerte cardiovascular fueron 0,79 (IC del 95%: 0,63; 1,01) y 0,85 (IC del 95%: 0,66; 1,10), los HR de hospitalización para insuficiencia cardíaca fueron 0,76 (IC del 95%: 0,61; 0,95) y 0,63 (IC del 95%: 0,48; 0,81) y los HR para la mortalidad por todas las causas fueron de 0,78 (IC del 95%: 0,63; 0,97) y 0,88 (IC del 95%: 0,70; 1,12) en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2, respectivamente.

El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo en el criterio de valoración principal también fue consistente en otros subgrupos clave, incluida la gravedad de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento concomitante de la insuficiencia cardíaca, la función renal (TFGe), edad, sexo y región.

Resultado informado por el paciente: síntomas de insuficiencia cardíaca

El efecto del tratamiento con dapagliflozina sobre los síntomas de insuficiencia cardíaca fue evaluado por el Puntaje Total de Síntomas del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (Total Symptom

Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS)), que cuantifica la frecuencia y gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, que incluyen fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. La puntuación varía de 0 a 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud.

El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadísticamente y clínicamente significativo sobre el placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio desde el inicio en el mes 8 en el KCCQ-TSS, (Relación de ganancia 1,18 [IC del 95% 1,11, 1,26]; p <0,0001). Tanto la frecuencia de los síntomas como la carga de síntomas contribuyó a los resultados. Se observaron beneficios tanto en la mejora de los síntomas de insuficiencia cardíaca y en la prevención del deterioro de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

En los análisis de respondedores, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa en el KCCQ-TSS desde el inicio a los 8 meses, definido como 5 puntos o más, fue mayor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con placebo. La proporción de pacientes con un deterioro, definido como 5 puntos o más, fue menor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en



comparación con placebo. Los beneficios observados con dapagliflozina se mantuvieron al aplicar límites más conservadores para un cambio clínicamente significativo más grande (Tabla 9).

Tabla 9: Número y porcentaje de pacientes con mejoría clínica significativa y deterioro en el KCCQ-TSS a 8 meses.

Cambio desde el inicio a los 8 meses:	Dapagliflozina 10 mg na=2086	Placebo na=2062	Razón de probabilidades ^c (IC del 95%)	Valor p ^f
	n (%) Mejora ^b	n (%) Mejora ^b		
Mejora				
≥ 5 puntos	1198 (57.4)	1030 (50.0)	1.15 (1.08, 1.23)	<0.0001
≥ 10 puntos	1124 (53.9)	968 (46.9)	1.15 (1.08, 1.22)	<0.0001
≥ 15 puntos	1120 (53.7)	984 (47.7)	1.14 (1.07, 1.22)	<0.0001
Deterioro				
	n (%) deteriodo ^d	n (%) deteriodo ^d	Razón de Probabilidades (95% CI) ^e	Valor p ^f
≥ 5 puntos	524 (25.1)	682 (33.1)	0.84 (0.78, 0.90)	<0.0001
≥ 10 puntos	385 (18.5)	495 (24.0)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

a Número de pacientes con un KCCQ-TSS observado o que fallecieron antes de los 8 meses.

b Número de pacientes que tuvieron una mejoría observada de al menos 5, 10 o 15 puntos desde el inicio. Pacientes que murieron antes del momento dado se cuentan como no mejoradas. Pacientes con un KCCQ-TSS al inicio del estudio que era demasiado alto para que experimentaron una mejoría se definieron como mejoradas si permanecían allí a los 8 meses.

c Para mejorar, una razón de posibilidades > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

d Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 o 10 puntos desde el inicio. Pacientes que murieron antes al momento dado se cuentan como deteriorados. Pacientes con un KCCQ-TSS al inicio del estudio que era demasiado bajo para

experimentaron un deterioro se definieron como deteriorados si permanecían allí a los 8 meses.

e Para el deterioro, una razón de posibilidades <1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

f Los valores p son nominales.

Nefropatía

Hubo pocos eventos del criterio de valoración combinado renal (disminución sostenida confirmada ≥ 50% de TFGe, ESRD, o muerte renal), 28 en el grupo de dapagliflozina y 39 en el grupo de placebo, lo que sugiere que no hay mayor riesgo de deterioro renal con el tratamiento con dapagliflozina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con dapagliflozina en uno o varios subconjuntos de la población pediátrica (véase la información sobre el uso pediátrico en la sección *Posología y forma de administración*).



La Agencia Europea de Medicamentos ha renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios con dapagliflozina en todos los subgrupos de la población pediátrica en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (véase Posología y modo de administración para obtener información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de su administración oral, dapagliflozina mostró una absorción buena y rápida. En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina (C_{max}) se alcanzaron en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas. En el estado de equilibrio, las medias geométricas de C_{max} y ABC_t (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente, tras la administración de dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina es del 78% tras la administración de una dosis de 10 mg. La administración de dapagliflozina junto con una comida con un alto contenido de lípidos redujo la C_{max} hasta un 50% y prolongó el T_{max} aproximadamente 1 hora, sin modificar el ABC con respecto a la administración en ayunas. Se considera que estos cambios carecen de importancia clínica y que **Dactilus**[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

Dapagliflozina se une aproximadamente un 91% a las proteínas. La unión a las proteínas no se vio afectada por distintos estados patológicos (por ejemplo, disfunción renal o hepática).

El volumen de distribución medio de dapagliflozina fue de 118 litros en el estado de equilibrio.

Biotransformación

Dapagliflozina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar básicamente a la formación del metabolito inactivo 3-O-glucurónido de dapagliflozina. Ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes del medicamento. La formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina es mediada por la enzima UGT1A9 presente en el hígado y los riñones, y el metabolismo mediado por el citocromo P 450 (CYP) representa una vía de eliminación poco importante en el ser humano.

Eliminación

La vida media terminal plasmática (t_{1/2}) de dapagliflozina fue de 12.9 horas en promedio tras la administración de una dosis oral única de 10 mg de dapagliflozina a voluntarios sanos. La depuración sistemática total media de dapagliflozina administrada por vía intravenosa fue de 207 ml/minuto. Dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan básicamente por excreción urinaria, mientras que menos del 2% se elimina en forma de dapagliflozina intacta. Después de la administración de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96% de la dosis: el 75% en la orina y el 21% en las heces. En las heces, alrededor del 15% de la dosis se excretó en forma del fármaco original.

Linealidad

La exposición a dapagliflozina aumentó proporcionalmente a la dosis entre 0.1 y 500 mg, y su farmacocinética no varió en función del tiempo tras la administración diaria durante un período de hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal



En el estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal leve, moderada o grave (determinada por la depuración plasmática de iohexol) presentaron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina un 32%, un 60% y un 87% mayores, respectivamente, que los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado de equilibrio dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal o con disfunción renal leve, moderada o grave excretaron 85, 52, 18 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis en la exposición a dapagliflozina.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B según la escala de Child- Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de dapagliflozina aumentaron un 12% y un 36%, respectivamente, frente a los de controles sanos equiparados. Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica. En pacientes con disfunción hepática grave (clase C según la escala de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos equiparados.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La edad en sí, hasta los 70 años, no produce un aumento de importancia clínica de la exposición. No obstante, es probable que aumente la exposición debido a la disminución de la función renal asociada con la edad. No se dispone de datos suficientes para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes mayores de 70 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de dapagliflozina en la población pediátrica.

Sexo

Se estima que el ABC_{ss} media de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en varones.

Raza

No existen diferencias de exposición que revistan alguna importancia clínica entre pacientes de raza blanca, de raza negra o asiáticos.

Peso corporal

Se determinó que la exposición a dapagliflozina disminuye en los pacientes con un mayor peso corporal. Por consiguiente, los pacientes de bajo peso pueden mostrar una exposición un poco mayor y los pacientes de mayor peso una pequeña disminución de la exposición. Sin embargo, se considera que estas diferencias de exposición carecen de importancia clínica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y fecundidad, no revelan ningún riesgo especial para el ser humano. Dapagliflozina no produjo tumores ni en ratones ni en ratas con ninguna de las dosis examinadas en los estudios de 2 años de duración sobre el poder cancerígeno.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La administración directa de dapagliflozina a ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante la última fase del embarazo (período correspondiente al segundo y tercer trimestre de la gestación con respecto a la maduración renal humana) y la lactancia, se asocian, cada una, con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes en el que dapagliflozina se administró directamente desde el día posnatal 21 hasta el día posnatal 90, se observaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; con la dosis más baja examinada, las exposiciones de las crías fueron ≥ 15 veces la dosis máxima recomendada para el ser humano.



Estos hallazgos se acompañaron de aumentos del peso de los riñones y de hipertrofia renal macroscópica, en función de la dosis, con todos los niveles de dosis examinados. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no fueron totalmente reversibles durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y posnatal también se administró dapagliflozina a ratas hembras desde el día 6 hasta el día 21 de la gestación y las crías fueron expuestas indirectamente *in utero* y a través de la lactancia. (Se llevó a cabo 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 intensidad de dilataciones pélvicas renales en la progenie adulta de las ratas tratadas, aunque sólo con la dosis máxima examinada (las exposiciones asociadas de las madres y de las crías fueron, respectivamente, de 1415 y 137 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada). Los demás efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías en función de la dosis, pero solamente con dosis \geq 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías \geq 29 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada).

La toxicidad materna, que se observó únicamente con la máxima dosis examinada, se limitó a reducciones pasajeras del peso corporal y del consumo de alimentos al principio del tratamiento. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo, que corresponde a la dosis más baja examinada, se asocia con una exposición sistémica de las madres de 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, dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los períodos de organogénesis más importantes de cada especie. En conejos no se observaron efectos tóxicos ni en las madres ni en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas; la dosis máxima examinada produjo una exposición sistémica de aproximadamente 1191 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones de hasta 1441 veces la exposición correspondiente a la dosis máxima recomendada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Diabetes tipo 2:

Se recomienda la dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día

Cuando dapagliflozina se coadministra con insulina o con un secretagogo de insulina, por ejemplo una sulfonilurea, puede administrarse una dosis menor de insulina o del secretagogo para reducir el riesgo de hipoglucemia (véanse las secciones *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas*).

Insuficiencia cardíaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-HF, dapagliflozina se administró junto con otras otras terapias de insuficiencia cardíaca (véase Características farmacológicas).

Poblaciones especiales

Tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en función de la función renal.

Dado que la eficacia glúcemica depende de la función renal, no debe iniciarse el tratamiento con **Dactilus**[®] para mejorar el control glúcemico en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] $<$ 60 ml / min y debe suspenderse a TFG persistentemente por debajo de 45 ml / min. (véanse las secciones *Advertencias y precauciones*,



Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en función de la función renal (véanse las secciones Advertencias y precauciones).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. En pacientes con disfunción hepática grave se recomienda una dosis inicial de 5 mg. Si el paciente tolera bien esta dosis, puede aumentarse hasta 10 mg cuando se indique (véanse las secciones Indicaciones Terapéuticas, *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ajustar la dosis en función de la edad de los pacientes.

Niños

Aún no se han demostrado la seguridad y la eficacia de dapagliflozina en niños entre 0 y < 18 años. No se dispone de información al respecto.

Modo de administración

Dactilus[®] puede tomarse una vez al día a cualquier hora por vía oral, con alimentos o sin ellos. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Uso en pacientes con disfunción renal

Tratamiento de la diabetes mellitus

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes que tienen insuficiencia renal moderada y es probable que esté ausente en pacientes con insuficiencia renal grave deterioro (ver Posología y Modo de Administración; *Propiedades farmacocinéticas y Propiedades farmacodinámicas*). La proporción de pacientes con disfunción renal moderada (DEPCr < 60 ml/min una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de hipotensión y de elevación de las concentraciones de creatinina, fósforo o paratohormona (PTH), en comparación con placebo.

Para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, no se recomienda el uso de **Dactilus**[®] en pacientes con disfunción renal moderada a grave (DEPCr < 60 ml/min y debe interrumpirse a TFG persistentemente por debajo de 45 ml/min. **Dactilus**[®] no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

Se recomienda efectuar una supervisión de la función renal en los siguientes casos:

- Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina y luego al menos una vez al año (véanse las secciones *Posología y forma de administración, Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).
- Antes de iniciar un tratamiento con medicamentos concomitantes que podrían alterar la función renal, y luego de manera periódica.
- Si el estado del paciente tiende a una disfunción renal moderada, 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 (TFG <30 ml / min). La dapagliflozina debe usarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes tratados con dapagliflozina tanto por insuficiencia cardíaca como por diabetes mellitus tipo 2, debe considerarse el tratamiento hipoglucemiante si la TFG desciende de forma persistente por debajo de 45 ml / min.

Uso en pacientes con disfunción hepática

Es escasa la experiencia adquirida en estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. La exposición a dapagliflozina es mayor en los pacientes con disfunción hepática grave (véanse las secciones *Posología y forma de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Uso en pacientes con riesgo de hipotensión

Debido a su modo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo que puede conducir a una ligera reducción de la presión arterial observada en estudios clínicos (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*), puede ser más pronunciada en pacientes con hiperglucemia muy marcada.

Debe tenerse cautela si la reducción de la presión arterial provocada por dapagliflozina podría plantear un riesgo, por ejemplo pacientes con antecedentes de hipotensión al recibir un tratamiento antihipertensivo o en pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) deben usarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de CAD. Los pacientes que pueden estar en mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con un bajo reserva de función de células beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación severa, pacientes para quienes se administran dosis de insulina reducido y pacientes con mayores requerimientos de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol.

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 donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. 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). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

En pacientes donde se sospecha o se diagnostica CAD, se debe suspender el tratamiento con dapagliflozina inmediatamente.



No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrotizante perineal (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de sexo femenino y masculino que toman inhibidores de SGL T2. Este es un evento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan una combinación de síntomas de dolor, sensibilidad, eritema o inflamación en el área genital o perineal, con fiebre o malestar. 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 suspender la administración de **Dactilus**[®] y debe instituirse de recibir un tratamiento inmediato (incluyendo antibióticos y el desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse con un aumento del riesgo de infección urinaria; por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir temporalmente dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA es limitada.

Amputaciones de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos en diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Análisis de orina

En vista del modo de acción de **Dactilus**[®], se detectará la presencia de glucosa en la orina de los pacientes tratados con este medicamento.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa anhidra. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa total, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Dapagliflozina podría potenciar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos de asa y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con dapagliflozina, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para limitar el riesgo de



hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 (véanse las secciones *Posología y forma de administración* y *Reacciones adversas*).

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Efectos de otros fármacos en dapagliflozina

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

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

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

Efecto de dapagliflozina en otros fármacos

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

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

No se recomienda controlar el control glucémico con el ensayo 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para controlar el control glucémico.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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



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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

Incompatibilidades: No aplica.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad.

Diabetes tipo 2

En estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15,000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

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

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE, véase la sección Propiedades farmacodinámicas), 8.574 pacientes recibieron 10 mg de dapagliflozina y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30,623 pacientes-años de exposición a dapagliflozina.

La reacción adversa más frecuente en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Insuficiencia cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), 2.368 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.368 pacientes con placebo durante un tiempo medio de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFGe ≥ 30 ml / min / 1,73 m².

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

Lista de reacciones adversas

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



frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 10. Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia post comercialización

Clase de trastornos (por órgano y sistema)	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{b,c} Infección urinaria ^{b,d}	Infección por hongos**	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (en caso de coadministración con una SU o insulina) ^b		Hipovolemia ^{b,e} Sensación de sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se usa en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento** Sequedad de boca**	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^{i,k}		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Hiperhidrosis	
<i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i>		Lumbalgia*		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia**	
<i>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Elevación del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el	Elevación de la Creatininemia durante el inicio del tratamiento ^{**,b} Elevación de la concentración de urea en sangre**	



		inicio del tratamiento ^b Dislipemia ^h	Disminución de peso ^{**}	
--	--	--	-----------------------------------	--

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

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

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

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

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

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

^g La variación media del hematocrito con respecto al valor inicial fue del 2.30% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del -0.33% en el grupo placebo. Los valores de hematocrito > 55% fueron notificados en el 1.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0.4% de los pacientes tratados con placebo.

^h La variación media con respecto al valor inicial fue, en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina frente al grupo placebo, respectivamente: colesterol total 2.5% frente a -0.0%; HDL 6.0% frente a 2.7%; LDL 2.9% frente a -1.0%; triglicéridos -2.7% frente a -0.7%.

ⁱ Ver *Advertencias y precauciones*

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

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

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

* Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en el grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

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

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas.

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad, se informaron vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y el 0,6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves a moderadas, y los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y el placebo, respectivamente), y los pacientes con una historia previa tenían más probabilidades de tener una infección recurrente.



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

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó eventos adversos graves de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con eventos adversos dando lugar a interrupciones debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguna en el grupo de placebo grupo.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrenas de Fournier)

Se han notificado casos de gangrena de Fournier después de la comercialización en pacientes que toman inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4). En el estudio DECLARE con 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un tiempo medio de exposición de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron informados, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y cinco en el grupo placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en 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 entre los distintos grupos de tratamiento (< 5%), incluido el grupo placebo hasta la semana 102 de tratamiento. En todos los estudios, los episodios mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y se repartieron de manera equitativa entre los grupos de dapagliflozina y el placebo. En los estudios sobre la adición de dapagliflozina a una sulfonilurea o insulina, fue mayor la incidencia de hipoglucemia (véase la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En un estudio sobre la adición de dapagliflozina al tratamiento con glimepirida, en las semanas 24 y 48, los episodios menores de hipoglucemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina + glimepirida (6.0% y 7.9% respectivamente) que en el grupo que recibió el placebo + glimepirida (2.1% y 2.1% respectivamente).

En un estudio sobre la adición de dapagliflozina al tratamiento con insulina, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en 0.5% y 1.0% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina + insulina para la semana 24 y 104, respectivamente, y en 0.5% del grupo de pacientes tratados con placebo + insulina para las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve en el 40.3% y 53.1%, respectivamente, del grupo de pacientes que recibió 10 mg de dapagliflozina + insulina, y en el 34.0% y 41.6 %, respectivamente, del grupo que recibió placebo + insulina.

En un estudio de hasta 24 semanas sobre la adición de dapagliflozina a metformina y una sulfonilurea, no se reportaron episodios mayores de hipoglucemia. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 12.8% de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina + metformina y una sulfonilurea, y en 3.7% de pacientes tratados con placebo + metformina y una sulfonilurea.

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

En el estudio DAPA-HF, se notificaron episodios importantes de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes en ambos grupos de tratamiento con dapagliflozina y placebo y solo se observó en pacientes con diabetes tipo 2 mellitus.



Hipovolemia

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad sugieren la reacción adversa de hipovolemia (incluyendo los casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue del 1.1% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del 0.7% en el grupo placebo; menos del 0.2% de los pacientes presentaron reacciones adversas graves, que se repartieron equitativamente entre el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y el grupo placebo (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con eventos sugestivos de hipovolemia se equilibró entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se informaron eventos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo de dapagliflozina y placebo, respectivamente. En general, los eventos se equilibraron entre los grupos de tratamiento a través de subgrupos de edad, uso de diuréticos, presión arterial y uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-I) / bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA). En pacientes con TFGe <60 ml / min / 1.73 m² al inicio del estudio, hubo 19 eventos de eventos adversos graves que sugieren una disminución del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 eventos en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos sugerentes de depleción de volumen fue 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y 153 (6,5%) en el grupo de placebo. Había menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugieran depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo de placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia de diabetes al inicio y al inicio de la TFGe.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se informaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de 10 mg de dapagliflozina y 12 pacientes en el grupo de placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 recibieron tratamiento concomitante de insulina en el momento del evento.

Los factores precipitantes para la CAD fueron los esperados en una población con diabetes mellitus tipo 2 (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

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

Infecciones urinarias

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad las infecciones urinarias fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina que en el grupo placebo (4.7% frente al 3.5%, respectivamente; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*). La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada, respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron la suspensión del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres y la probabilidad de una infección recurrente fue mayor en los pacientes que tenían antecedentes de estas infecciones.

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



En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario fueron 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo de placebo. Había 5 (0,2%) pacientes con eventos adversos que conduzcan a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

Aumento de la creatinina

Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina fueron agrupadas (disminución del clearance renal de creatinina, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica, descenso de la tasa de filtración glomerular). En el grupo de seguridad de 13 estudios, esta agrupación de reacciones se notificó en 3.2% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y en 1.8% del grupo de pacientes tratados con placebo. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones adversas se notificó en 1.3% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y en 0.8% del grupo de pacientes tratados con placebo, estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9.3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 0.5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

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

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

En el estudio DAPA-HF, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml / min / 1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y -1,1 ml / min / 1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el inicio en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml / min / 1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml / min / 1,73 m² para placebo.

Reporte de sospecha de reacciones adversas:

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS:

Dapagliflozina no mostró ningún indicio de toxicidad en voluntarios sanos, con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano). Se detectó la presencia de glucosa en la orina de estos pacientes durante un período que dependió de la dosis administrada (al menos 5 días con la dosis de 500 mg), sin que se notificaran casos de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico, y



sin efectos de importancia clínica en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la registrada con un placebo.

En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano) durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con el placebo y no dependió de la dosis. Las incidencias de reacciones adversas de deshidratación o hipotensión fueron similares a las registradas con el placebo, y no hubo variaciones de importancia clínica en función de la dosis en los parámetros de laboratorio tales como las concentraciones séricas de electrolitos y biomarcadores de la función renal.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Dactilus[®] 5 mg: blísteres de aluminio con calendario no precortado de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos o en blísteres precortados por unidad de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.576. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Dactilus[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. DACTILUS (5mg) EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.24 10:11:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.24 10:11:19 -03:00

Los beneficios cardio-renales de dapagliflozina no depende únicamente del efecto hipoglucemiante y no se limita a los pacientes con diabetes.

Dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa desde la administración de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el período de tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la TFG. Así, en sujetos con glucosa normal, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. El efecto de dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos de dapagliflozina se ha observado que la función de las células beta evaluada con el modelo de homeostasis (HOMA) mejora con el tiempo.

El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones. Dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la 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

Después de la administración de dapagliflozina se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes con diabetes tipo 2 excretaron aproximadamente 70 gramos al día de glucosa en la orina (lo que corresponde a 280 kcal/día) durante el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina al día durante 12 semanas. Se comprobó la excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg al día de dapagliflozina durante un período de hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa inducida por dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumentos del volumen de orina en pacientes con diabetes tipo 2. En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con una dosis de dapagliflozina de 10 mg, tales aumentos del volumen de orina se mantuvieron después de 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml al día. El aumento del volumen de orina se acompañó de un aumento pequeño y transitorio de la natriuresis, sin modificaciones de las concentraciones séricas de sodio.

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

Eficacia y seguridad clínica

Diabetes mellitus tipo 2

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

Para evaluar la eficacia glucémica y la seguridad de **Dactilus**[®], se llevaron a cabo 14 estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego, en los que participaron 7056 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 4737 recibieron dapagliflozina. Doce estudios incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas, 8 incluyeron extensiones de 24 a 80 semanas (hasta una duración total de 104 semanas), y uno tuvo una duración de 52 semanas con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio 208 semanas). La duración media de la diabetes varió de 1.4 a 16.9 años. El 50 % de los pacientes padecían disfunción renal leve y el 11% disfunción renal moderada. El 51% de los pacientes eran varones, el 84% eran de raza blanca, el 8 % asiáticos, el



4% de raza negra y el 4% de otros grupos raciales. El 81 % de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 . Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente e hipertensión.

Se realizó un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo en 17,160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto sobre eventos cardiovasculares y renales.

Control glucémico

Monoterapia

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

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

Tabla 1. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con dapagliflozina

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.01	7.79
Variación frente al valor inicial ^c	-0.89	-0.23
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.66 ^d	
(IC del 95%)	(-0.96, -0.36)	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron: HbA1c < 7%		
Tras el ajuste en función del valor inicial	50.8 [§]	31.6
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.13	88.77
Variación frente al valor inicial ^c	-3.16	-2.19
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.97	
(IC del 95%)	(-2.20, 0.25)	

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

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

^d $p < 0.0001$ frente al placebo.

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

Tratamiento combinado

En un estudio de no inferioridad de 52 semanas controlado con un fármaco de referencia (con períodos de extensión de 52 y 104 semanas), se comparó la adición de **Dactilus**[®] o de una sulfonilurea (glipizida) al tratamiento con metformina en pacientes con un



control glucémico inadecuado (HbA1c > 6.5% y ≤ 10%). Los resultados indicaron que la reducción media de HbA1c entre el inicio del estudio y la semana 52 fue similar con dapagliflozina y con la glipizida, demostrando así la no inferioridad (Tabla 2). En la semana 104, la variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.32% para dapagliflozina y -0.14% para glipizida. En la semana 208, la variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.10% para dapagliflozina y 0.20% para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3.5%, 4.3% y 5.0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40.8%, 47.0% y 50.0%, respectivamente). La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue de 56.2% y 39.7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50.0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

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

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial ^c	-0.52	-0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina ^c (IC del 95%)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial ^c	-3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina ^c (IC del 95%)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

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

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial

^d No inferior a la asociación de glipizida + metformina

* p < 0.0001

Con respecto al placebo, la adición de dapagliflozina a la metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c después de 24 semanas (p < 0.0001; Tablas 3, 4 y 5).

Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación (glimepirida e insulina) con datos de 48 semanas (glimepirida) y datos de hasta 104 semanas (insulina). En la semana 48, en adición a sitagliptina (con o sin metformina), la variación media ajustada con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo, fue de -0.30% y 0.38%, respectivamente. En el estudio de adición a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (la variación media ajustada con respecto al valor basal fue del -0.78% con 10 mg de dapagliflozina y 0.02% con placebo). En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa), las reducciones en la HbA1c fueron de 0.71% y -0.06% de la variación media ajustada desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, la



dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina con una dosis media de 76 UI/día, en el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10.5 UI/día y 18.3 UI/día desde los valores iniciales (un promedio de 84 y 92 UI/día de dosis media) en la semana 48 y 104, respectivamente. La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio para la semana 104 fue de 72.4% para el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y 54.8% para el grupo con placebo.

Tabla 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (método LOCF^a) sobre la adición de dapagliflozina al tratamiento con metformina o sitagliptina (con o sin metformina).

	Adición de la dapagliflozina al tratamiento			
	Metformina ¹		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina ²) ± Metformina ¹	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7.92	8.11	7.90	7.97
Variación frente al valor inicial ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.54*		-0.48*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7%				
Tras el ajuste en función del valor inicial	40.6**	25.9		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	86.28	87.74	1.02	89.23
Variación frente al valor inicial ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Diferencia con respecto al placebo ^c	-1.97*		-1.89*	
(IC del 95%)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

¹ Metformina: ≥ 1500 mg/día; ² Sitagliptina 100 mg/día

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

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

* p < 0.0001 frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral

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



Tabla 4. Resultados obtenidos después de 24 semanas en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de dapagliflozina con sulfonilurea (glimepirida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glimepirida ¹)		Sulfonilurea + Metformina ²	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Valor inicial (media)	8.07	8.15	8.08	8.24
Variación frente al valor inicial ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-0.68* (-0.86, -0.51)		-0.69* (-0.89, -0.49)	
% Pacientes que lograron: HbA1c <7% (LOFC)^d				
Ajustado respecto al valor inicial	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	80.56	80.94	88.57	90.07
Variación frente al valor inicial ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC el 95%)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹Glimepirida 4 mg/día; ²Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥1500 mg/día mas la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima tolerada, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento.

^aPacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

^bColumnas 1 y 2, HbA1c analizada usando la LOCF (ver nota d); Columnas 3 y 4, HbA1c analizada usando el LRM (ver nota e)

^cMedidas de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

^dLOFC: Última observación considerada (antes del rescate)

^eLRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

*p<0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)

Tabla 5. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de dapagliflozina e insulina (sola o combinada con un hipoglucemiante oral)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina	Placebo + insulina
-----------	------------------------------------	-----------------------



	± hipoglucemiante oral ²	± hipoglucemiante oral ²
N^a	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.58	8.46
Variación frente al valor inicial ^c	-0.90	-0.30
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.63	94.21
Variación frente al valor inicial ^c	-1.67	0.02
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC el 95%)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Dosis media diaria de insulina (UI)¹		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
variación frente al valor inicial ^c	-1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 10% de la dosis media diaria de insulina (%)	19.7**	11.0

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en o antes de la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, cuando era necesario).

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

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial y del tratamiento con un hipoglucemiante oral

* p < 0.0001 frente a la asociación de placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

** p < 0.05 frente a la asociación de placebo + insulina ± hipoglucemiante oral

¹ Sólo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta, intermedia y basal) en los pacientes que cumplían los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

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

En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

Un total de 1,236 pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada (HbA1c ≥ 7,5% y ≤ 12%) participaron en dos estudios controlados activos de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo versus terapia con los monocomponentes.

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (en comparación con los componentes individuales) y el peso corporal (en comparación con la metformina).

Tabla 6: Resultados en la semana 24 (LOCFa) en un estudio activo-controlado de dapagliflozina y terapia de combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo.



Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N^a	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9.10	9.03	9.03
Variación frente al valor inicial ^c	-1.98	-1.45	-1.44
Diferencia con respecto a dapagliflozina ^c (IC del 95%)	-0.53* (-0.74, -0.32)		
Diferencia con respecto a dapagliflozina ^c (IC del 95 %)	-0.54* (-0.75, -0.33)	-0.01 (-0.22, 0.20)	

^aLOCF: última observación (antes del rescate para pacientes rescatados) llevada adelante.

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

^cMedia cuadrática ajustada por el valor de referencia.

* p-valor <0.0001.

Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada

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

Tabla 7. Resultados de un ensayo de 28 semanas de tratamiento con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada versus dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (intención de tratar a los pacientes)

Parametro	Dapagliflozina 10 mg QD + Liberación prolongada exenatida 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW	Liberación prolongada exenatida 2 mg QW + Placebo QD
N^a	228	230	227
HbA1c (%)^b			
Valor inicial (media)	9.29	9.25	9.26
Variación frente al valor inicial ^c	-1.98	-1.39	-1.60
Diferencia con respecto al cambio desde el valor inicial entre combinación y principio activo solo. (IC del 95%)		-0.59* (-0.84, -0.34)	-0.69* (-0.63, -0.49)
% Pacientes que lograron: HbA1c <7%	44.7	19.1	26.9



Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92.13	90.87	89.12
Variación frente al valor inicial ^c	-3.55	-2.22	-1.56
Diferencia con respecto al cambio desde el valor inicial combinación y principio activo solo.		-1.33*	-2.07*
(IC el 95%)		(-2.12, -0.55)	(-2.79, -1.35)

QD = una vez al día, QW = una vez a la semana, N = número de pacientes, IC = intervalo de confianza.

^aLas medias de mínimos cuadrados ajustados (Medias LS) y las diferencias del grupo de tratamiento en el cambio con respecto a los valores de referencia en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) que incluye el tratamiento, la región, el estrato de HbA1c inicial (<9.0% o ≥ 9.0%), semana, e interacción de tratamiento por semana como factores fijos, y valor de referencia como covariable.

* p <0,001, ** p <0,01.

Todos los valores P son valores p ajustados para multiplicidad.

Los análisis excluyen las mediciones después de la terapia de rescate y la interrupción prematura del estudio medicinal producto.

Glucemia en ayunas

El tratamiento con 10 mg de dapagliflozina, ya sea en monoterapia o combinada con metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina, produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (de -1.90 a -1.20 mmol/l [de -34.2 a -21.7 mg/dl]) frente al placebo (de -0.33 a 0.21 mmol/l [de -6.0 a 3.3 mg/dl]). Este efecto se observó desde la primera semana de tratamiento y se mantuvo en los estudios que abarcaron períodos de hasta 104 semanas.

La terapia de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio como resultado reducciones significativamente mayores en FPG en la Semana 28: -3.66 mmol / lL (-65.8 mg / dL), en comparación con -2.73 mmol / lL (-49.2 mg / dL) por dapagliflozina sola (p <0,001) y -2,54 mmol / lL (-45,8 mg / dL) para exenatida sola (p <0,001).

En un estudio dedicado en pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a <60 ml / min / 1.73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en FPG en la Semana 24: -1.19 mmol / L (-21.46 mg / dL) en comparación con -0.27 mmol / L (-4.87 mg / dL) para el placebo (p = 0.001).

Glucosa posprandial

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con la glimepirida produjo, después de 24 semanas, reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial medida 2 horas después de comer, que se mantuvieron hasta la semana 48.

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con la sitagliptina (con o sin metformina) produjo, después de 24 semanas, reducciones en la glucosa posprandial medida 2 horas después de comer, que se mantuvieron hasta la semana 48.

La terapia de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio lugar a reducciones significativamente mayores en la glucosa posprandial de 2 horas en la Semana 28 en comparación con cualquiera de los agentes solo.

Peso corporal

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas del peso corporal después de 24 semanas



($p < 0.0001$, Tablas 3 y 4). Estos efectos se mantuvieron en estudios a largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2.22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2.14 y -2.88 kg, respectivamente.

Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de no inferioridad con control activo, dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con glipizida de -4.65 kg a las 52 semanas ($p < 0.0001$, tabla 2) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5.06 kg y -4.38 kg, respectivamente). La combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con cualquiera de los agentes solos (Tabla 7).

Un estudio de 24 semanas, que se llevó a cabo en 182 pacientes diabéticos y que utilizó la técnica de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) para evaluar la composición corporal, reveló que con el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina + metformina vs placebo + metformina las reducciones del peso corporal, eran a expensas de tejido adiposo en comparación con el tejido magro y pérdida de fluidos.

En un subestudio que utilizó imágenes de resonancia magnética, el tratamiento con la asociación de **Dactilus**[®] y metformina produjo una disminución numérica del tejido adiposo visceral frente al tratamiento con placebo y metformina.

Presión arterial

En un meta-análisis predefinido de 13 estudios clínicos controlados con placebo, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo después de 24 semanas variaciones frente a los valores iniciales de -3.7 mmHg de la presión arterial sistólica y de -1.8 mmHg de la presión arterial diastólica, frente a variaciones respectivas de -0.5 mmHg y -0.5 mmHg en el grupo placebo. Se observaron reducciones similares hasta la semana 104. La terapia combinada de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la Semana 28 (-4.3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1.8 mmHg, $p < 0.05$) y exenatida de liberación prolongada sola (-1.2 mmHg, $p < 0.01$).

En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración, un total de 1062 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente e hipertensión (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA sumado a un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual, proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3.1 y 4.3 mmHg, respectivamente.

En un estudio dedicado en pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml / min / 1.73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial sistólica sentada en la semana 24: -4.8 mmHg en comparación con -1.7 mmHg para el placebo ($p < 0.05$).

Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada ERC 3A (TFGe ≥ 45 - < 60 ml/min/1.73 m²)

La eficacia de dapagliflozina fue evaluada en un estudio dedicado en pacientes con diabetes con TFGe ≥ 45 a < 60 ml / min / 1.73 m² quienes tenían un inadecuado control glucémico con el cuidado habitual. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones de la HbA1c y peso corporal comparado con placebo (tabla 8).

Tabla 8. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con un TFGe ≥ 45 a < 60 ml / min / 1.73 m²



	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.35	8.03
Variación frente al valor inicial ^b	-0.37	-0.03
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC del 95%)	-0.34* (-0.53, -0.15)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	92.51	88.30
Variación frente al valor inicial ^c	-3.42	-2.02
Diferencia con respecto al placebo ^c (IC el 95%)	-1.43* (-2.15, -0.69)	

a Metformin or metformin hydrochloride were part of the usual care in 69.4% and 64.0% of the patients for

the dapagliflozin and placebo groups, respectively.

b Least squares mean adjusted for baseline value

c Derived from least squares mean adjusted for baseline value

* p<0.001

Pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 9%

En un análisis predefinido de los pacientes con un valor inicial de HbA1c ≥ 9.0%, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo reducciones estadísticamente significativas de HbA1c después de 24 semanas, tanto en monoterapia (variación media ajustada frente al valor inicial: -2.04% y 0.19% en los grupos tratados con 10 mg de dapagliflozina y con un placebo, respectivamente) como en combinación con la metformina (variación media ajustada frente al valor inicial: -1.32% y -0.53% en el grupo de dapagliflozina y el grupo placebo, respectivamente).

Resultados cardiovasculares y renales

El efecto de dapagliflozina en los eventos cardiovasculares (DECLARE) fue un estudio clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con el placebo en los resultados cardiovasculares y renales cuando se agrega a la terapia de fondo actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 55 años en hombres o ≥ 60 años en mujeres y uno o más de dislipidemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) sin haber tenido un evento cardiovascular al inicio del estudio (prevención primaria) o enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria).

De 17.160 pacientes asignados al azar, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10,186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron asignados al azar a dapagliflozina 10 mg y 8,578 a placebo, y fueron seguidos durante una mediana de 4.2 años.

La edad media de la población estudiada fue de 63.9 años, 37.4% eran mujeres. En total, el 22,4% había tenido diabetes durante ≤ 5 años, la duración media de la diabetes fue de 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC promedio fue de 32,1 kg / m².

Al inicio del estudio, el 10,0% de los pacientes tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca. La TFGe media fue de 85,2 ml / min / 1,73 m², el 7,4% de los pacientes tenía una TFG <60 ml / min / 1,73 m², y el 30,3% de los pacientes tenía micro o



macroalbuminuria (albúmina en orina a razón de creatinina [UACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg / g o > 300 mg / g, respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) usaron uno o más medicamentos para la diabetes al inicio del estudio, 82% de los pacientes estaban siendo tratados con metformina, 41% con insulina, 43% con una sulfonilurea.

Los puntos finales primarios fueron el tiempo hasta el primer evento del compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, o accidente cerebrovascular isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer evento compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Los puntos finales secundarios fueron un punto final compuesto por renal y mortalidad por cualquier causa.

Eventos cardiovasculares adversos mayores

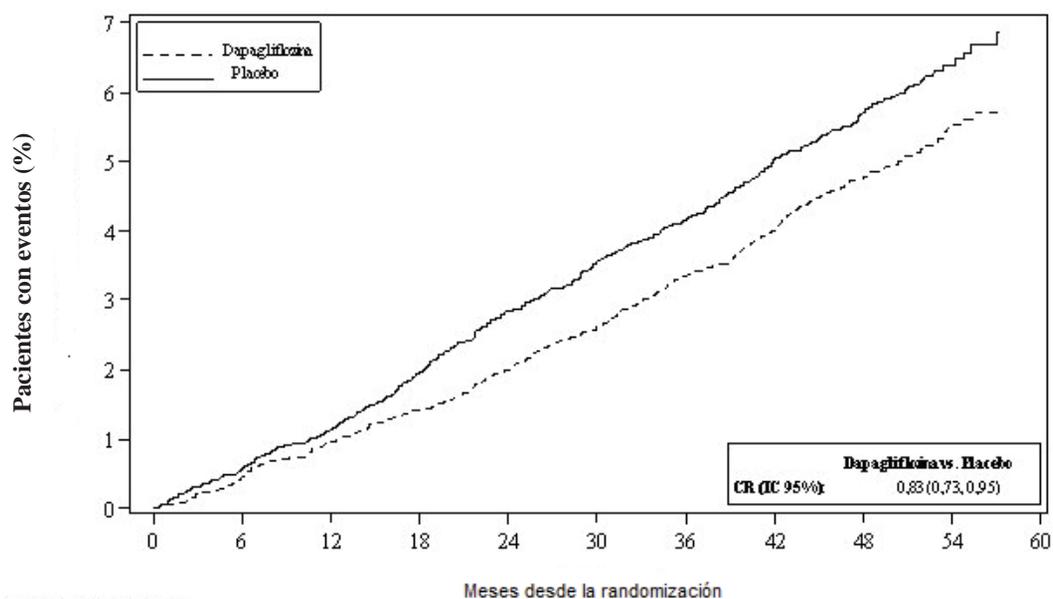
Dapagliflozina 10 mg demostró no inferioridad versus placebo para el compuesto cardiovascular muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico (unilateral $p < 0,001$).

Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular

Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención del compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento fue impulsado por la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencias en muerte cardiovascular (Figura 2).

El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, con y sin insuficiencia cardíaca al inicio del estudio, y fue consistente a través de subgrupos clave, incluidos edad, sexo, función renal (TFGe) y región.

Figura 1: Tiempo hasta la primera vez que ocurre la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular

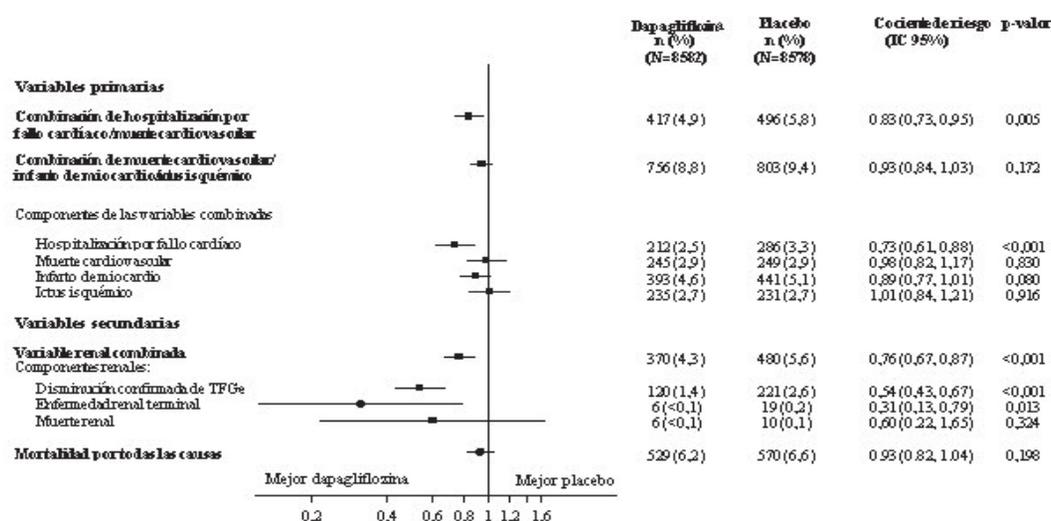


Pacientes en riesgo		Meses desde la randomización									
Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626	
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573	

Los pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.
 HR = Cociente de riesgos CI = Intervalo de confianza.

Los resultados sobre los puntos finales primarios y secundarios se muestran en la Figura 2. La superioridad de dapagliflozina sobre placebo no se demostró para MACE ($p = 0.172$). El punto final compuesto renal y mortalidad por todas las causas, por lo tanto, no fueron evaluados como parte del procedimiento de prueba confirmatorio.

Figura 2: Efectos de tratamiento para los puntos finales compuestos primarios y sus componentes, y los puntos finales secundarios y sus componentes.



El punto final compuesto renal se define como: disminución confirmada sostenida $\geq 40\%$ en TFGe a TFGe $<60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$ y / o enfermedad renal en etapa terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante renal, TFGe confirmado sostenido $<15 \text{ mL} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$) y / o muerte renal o cardiovascular.

Los valores p son valores p de dos lados para puntos finales primarios y valores p nominales para puntos finales secundarios y todos los componentes individuales. El tiempo hasta el primer evento se analizó en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no se suma al número de eventos en el punto final compuesto.

IC = intervalo de confianza.

Nefropatía

Dapagliflozina redujo la incidencia de eventos del compuesto de disminución confirmada TFGe sostenida, enfermedad renal en etapa terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos fue impulsada por reducciones en los eventos de los componentes renales; disminución sostenida de la TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2).

La razón de riesgo para el tiempo hasta la nefropatía (disminución sostenida de TFGe, enfermedad renal en etapa terminal y muerte renal) fue de 0.53 (IC 95% 0.43, 0.66) para dapagliflozina versus placebo.

Además, dapagliflozina redujo la nueva aparición de albuminuria sostenida (cociente de riesgo de 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87]) y condujo a una mayor regresión de macroalbuminuria (razón de riesgo 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20]) en comparación con placebo.

Insuficiencia cardíaca

La dapagliflozina y la prevención de resultados adversos en la insuficiencia cardíaca (DAPA-HF) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (Nueva York Heart Association [NYHA] clase funcional II-IV) con fracción de eyección reducida (ventrículo izquierdo fracción de eyección [FEVI] \leq 40%) para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo, cuando se agrega a la terapia de referencia estándar de atención, en la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

De 4.744 pacientes, 2.373 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.371 a placebo y se les dio seguimiento durante una mediana de 18 meses. La edad media de la población de estudio fue de 66 años, el 77% eran hombres.

Al inicio del estudio, el 67,5% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, 31,6% clase III y 0,9% clase IV, la mediana de la FEVI fue del 32%, el 56% de las fallas cardíacas fueron isquémicas, el 36% no fueron isquémicas y el 8% eran de etiología desconocida. En cada grupo de tratamiento, el 42% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes en cada grupo fueron clasificados como con diabetes mellitus tipo 2 basada en una HbA1c \geq 6,5% tanto en el reclutamiento como en la aleatorización. Los pacientes fueron 30 en terapia estándar de cuidado. El 94% de los pacientes fueron tratados con IECA, ARA II o [inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina](#) (ARNI, 11%), 96% con betabloqueantes, 71% con antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), el 93% con diurético y el 26% tenía un dispositivo implantable.

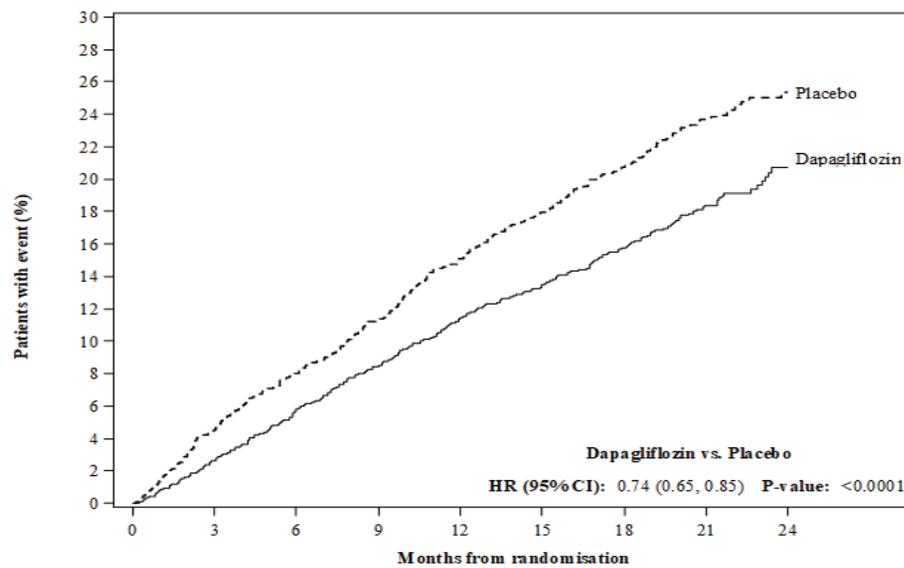
Se incluyeron en el estudio pacientes con TFGe \geq 30 ml / min / 1,73 m² en el momento de la inscripción. La TFGe media fue de 66 ml / min / 1,73 m², el 41% de los pacientes tenía una TFGe $<$ 60 ml / min / 1,73 m² y el 15% TFGe $<$ 45 ml / min / 1,73 m².

Muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Dapagliflozina fue superior al placebo en la prevención de la variable principal compuesta de muerte por enfermedades cardiovasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (HR 0,74 [IC 95% 0,65, 0,85], $p <$ 0,0001). El número necesario a tratar por año fue 26 (IC del 95%: 18, 46). El efecto fue observado temprano y se mantuvo a lo largo de la duración del estudio (Figura 3).

Figura 3: Tiempo hasta la primera ocurrencia del compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por visita urgente por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca





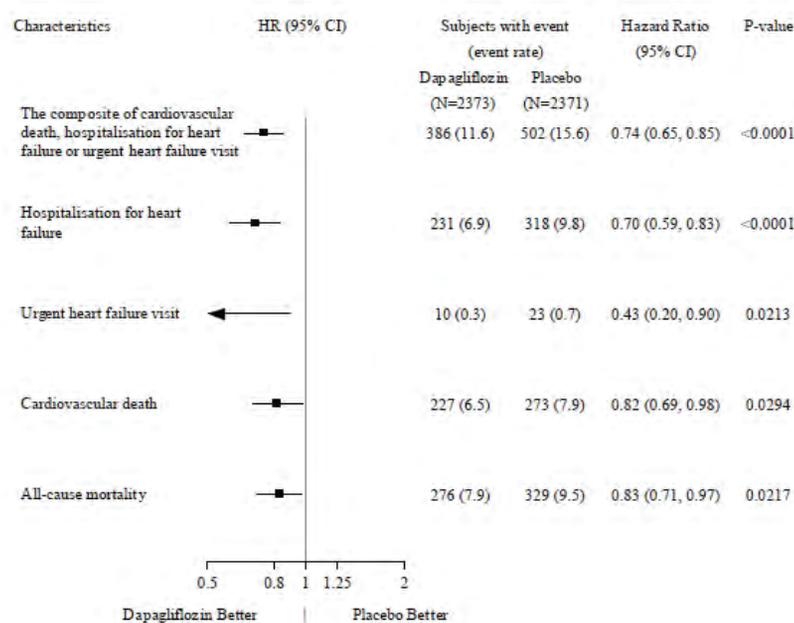
Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210	
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210	

Una visita urgente por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación urgente y no planificada por un médico, por ej. en una emergencia y que requiere tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (que no sea solo un aumento de diuréticos orales).

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.

Los tres componentes del criterio de valoración principal compuesto contribuyeron individualmente al tratamiento efecto (Figura 4). Hubo pocas visitas urgentes por insuficiencia cardíaca.

Figura 4: Efectos del tratamiento para el criterio de valoración principal compuesto, sus componentes y todas las causas mortalidad.



Una visita urgente por insuficiencia cardíaca se definió como una evaluación urgente y no planificada por un médico, por ej. en una emergencia y que requiere tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (que no sea solo un aumento de diuréticos orales).

El número de primeros eventos para los componentes individuales es el número real de primeros eventos para cada componente y no se suman al número de eventos en el punto final compuesto.

Las tasas de eventos se presentan como el número de sujetos con eventos por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

Los valores p para componentes individuales y mortalidad por todas las causas son nominales.

Dapagliflozina también redujo el número total de eventos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) y muerte cardiovascular; hubo 567 eventos en el grupo de dapagliflozina versus 742 eventos en el grupo de placebo (cociente de tasas 0,75 [IC del 95%: 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto con diabetes tipo 2 mellitus y sin diabetes. La dapagliflozina redujo el **criterio de valoración** compuesto de incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con un HR de 0,75 (IC del 95%: 0,63; 0,90) en pacientes con diabetes y 0,73 (IC del 95%: 0,60; 0,88) en pacientes sin diabetes. **Los HR (cocientes de riesgo)** para muerte cardiovascular fueron 0,79 (IC del 95%: 0,63; 1,01) y 0,85 (IC del 95%: 0,66; 1,10), los HR de hospitalización para insuficiencia cardíaca fueron 0,76 (IC del 95%: 0,61; 0,95) y 0,63 (IC del 95%: 0,48; 0,81) y los HR para la mortalidad por todas las causas fueron de 0,78 (IC del 95%: 0,63; 0,97) y 0,88 (IC del 95%: 0,70; 1,12) en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2, respectivamente.

El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo en el criterio de valoración principal también fue consistente en otros subgrupos clave, incluida la gravedad de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento concomitante de la insuficiencia cardíaca, la función renal (TFGe), edad, sexo y región.

Resultado informado por el paciente: síntomas de insuficiencia cardíaca

El efecto del tratamiento con dapagliflozina sobre los síntomas de insuficiencia cardíaca fue evaluado por el Puntaje Total de Síntomas del Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (Total Symptom

Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS)), que cuantifica la frecuencia y gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, que incluyen fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. La puntuación varía de 0 a 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud.

El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadísticamente y clínicamente significativo sobre el placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio desde el inicio en el mes 8 en el KCCQ-TSS, (Relación de ganancia 1,18 [IC del 95% 1,11, 1,26]; p <0,0001). Tanto la frecuencia de los síntomas como la carga de síntomas contribuyó a los resultados. Se observaron beneficios tanto en la mejora de los síntomas de insuficiencia cardíaca y en la prevención del deterioro de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

En los análisis de respondedores, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente significativa en el KCCQ-TSS desde el inicio a los 8 meses, definido como 5 puntos o más, fue mayor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con placebo. La proporción de pacientes con un deterioro, definido como 5 puntos o más, fue menor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en



comparación con placebo. Los beneficios observados con dapagliflozina se mantuvieron al aplicar límites más conservadores para un cambio clínicamente significativo más grande (Tabla 9).

Tabla 9: Número y porcentaje de pacientes con mejoría clínica significativa y deterioro en el KCCQ-TSS a 8 meses.

Cambio desde el inicio a los 8 meses:	Dapagliflozin 10 mg na=2086	Placebo na=2062	Razón de probabilidades ^c (IC del 95%)	Valor p ^f
	n (%) Mejora ^b	n (%) Mejora ^b		
Mejora				
≥ 5 puntos	1198 (57.4)	1030 (50.0)	1.15 (1.08, 1.23)	<0.0001
≥ 10 puntos	1124 (53.9)	968 (46.9)	1.15 (1.08, 1.22)	<0.0001
≥ 15 puntos	1120 (53.7)	984 (47.7)	1.14 (1.07, 1.22)	<0.0001
Deterioro				
	n (%) deteriodo ^d	n (%) deteriodo ^d	Razón de Probabilidades (95% CI) ^e	Valor p ^f
≥ 5 puntos	524 (25.1)	682 (33.1)	0.84 (0.78, 0.90)	<0.0001
≥ 10 puntos	385 (18.5)	495 (24.0)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001

a Número de pacientes con un KCCQ-TSS observado o que fallecieron antes de los 8 meses.

b Número de pacientes que tuvieron una mejoría observada de al menos 5, 10 o 15 puntos desde el inicio. Pacientes que murieron antes del momento dado se cuentan como no mejoradas. Pacientes con un KCCQ-TSS al inicio del estudio que era demasiado alto para que experimentaron una mejoría se definieron como mejoradas si permanecían allí a los 8 meses.

c Para mejorar, una razón de posibilidades > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

d Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 o 10 puntos desde el inicio. Pacientes que murieron antes al momento dado se cuentan como deteriorados. Pacientes con un KCCQ-TSS al inicio del estudio que era demasiado bajo para experimentar un deterioro se definieron como deteriorados si permanecían allí a los 8 meses.

e Para el deterioro, una razón de posibilidades <1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

f Los valores p son nominales.

Nefropatía

Hubo pocos eventos del criterio de valoración combinado renal (disminución sostenida confirmada ≥ 50% de TFGe, ESRD, o muerte renal), 28 en el grupo de dapagliflozina y 39 en el grupo de placebo, lo que sugiere que no hay mayor riesgo de deterioro renal con el tratamiento con dapagliflozina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con dapagliflozina en uno o varios subconjuntos de la población pediátrica (véase la información sobre el uso pediátrico en la sección *Posología y forma de administración*).



La Agencia Europea de Medicamentos ha renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios con dapagliflozina en todos los subgrupos de la población pediátrica en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (véase Posología y modo de administración para obtener información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de su administración oral, dapagliflozina mostró una absorción buena y rápida. En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina (C_{max}) se alcanzaron en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas. En el estado de equilibrio, las medias geométricas de C_{max} y ABC_t (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente, tras la administración de dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina es del 78% tras la administración de una dosis de 10 mg. La administración de dapagliflozina junto con una comida con un alto contenido de lípidos redujo la C_{max} hasta un 50% y prolongó el T_{max} aproximadamente 1 hora, sin modificar el ABC con respecto a la administración en ayunas. Se considera que estos cambios carecen de importancia clínica y que Dactilus[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

Dapagliflozina se une aproximadamente un 91% a las proteínas. La unión a las proteínas no se vio afectada por distintos estados patológicos (por ejemplo, disfunción renal o hepática).

El volumen de distribución medio de dapagliflozina fue de 118 litros en el estado de equilibrio.

Biotransformación

Dapagliflozina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar básicamente a la formación del metabolito inactivo 3-O-glucurónido de dapagliflozina. Ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes del medicamento. La formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina es mediada por la enzima UGT1A9 presente en el hígado y los riñones, y el metabolismo mediado por el citocromo P 450 (CYP) representa una vía de eliminación poco importante en el ser humano.

Eliminación

La vida media terminal plasmática (t_{1/2}) de dapagliflozina fue de 12.9 horas en promedio tras la administración de una dosis oral única de 10 mg de dapagliflozina a voluntarios sanos. La depuración sistemática total media de dapagliflozina administrada por vía intravenosa fue de 207 ml/minuto. Dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan básicamente por excreción urinaria, mientras que menos del 2% se elimina en forma de dapagliflozina intacta. Después de la administración de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96% de la dosis: el 75% en la orina y el 21% en las heces. En las heces, alrededor del 15% de la dosis se excretó en forma del fármaco original.

Linealidad

La exposición a dapagliflozina aumentó proporcionalmente a la dosis entre 0.1 y 500 mg, y su farmacocinética no varió en función del tiempo tras la administración diaria durante un período de hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal



En el estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal leve, moderada o grave (determinada por la depuración plasmática de iohexol) presentaron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina un 32%, un 60% y un 87% mayores, respectivamente, que los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado de equilibrio dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal o con disfunción renal leve, moderada o grave excretaron 85, 52, 18 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis en la exposición a dapagliflozina.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B según la escala de Child- Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de dapagliflozina aumentaron un 12% y un 36%, respectivamente, frente a los de controles sanos equiparados. Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica. En pacientes con disfunción hepática grave (clase C según la escala de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos equiparados.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La edad en sí, hasta los 70 años, no produce un aumento de importancia clínica de la exposición. No obstante, es probable que aumente la exposición debido a la disminución de la función renal asociada con la edad. No se dispone de datos suficientes para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes mayores de 70 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de dapagliflozina en la población pediátrica.

Sexo

Se estima que el ABC_{ss} media de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en varones.

Raza

No existen diferencias de exposición que revistan alguna importancia clínica entre pacientes de raza blanca, de raza negra o asiáticos.

Peso corporal

Se determinó que la exposición a dapagliflozina disminuye en los pacientes con un mayor peso corporal. Por consiguiente, los pacientes de bajo peso pueden mostrar una exposición un poco mayor y los pacientes de mayor peso una pequeña disminución de la exposición. Sin embargo, se considera que estas diferencias de exposición carecen de importancia clínica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y fecundidad, no revelan ningún riesgo especial para el ser humano. Dapagliflozina no produjo tumores ni en ratones ni en ratas con ninguna de las dosis examinadas en los estudios de 2 años de duración sobre el poder cancerígeno.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La administración directa de dapagliflozina a ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante la última fase del embarazo (período correspondiente al segundo y tercer trimestre de la gestación con respecto a la maduración renal humana) y la lactancia, se asocian, cada una, con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes en el que dapagliflozina se administró directamente desde el día posnatal 21 hasta el día posnatal 90, se observaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; con la dosis más baja examinada, las exposiciones de las crías fueron ≥ 15 veces la dosis máxima recomendada para el ser humano.



Estos hallazgos se acompañaron de aumentos del peso de los riñones y de hipertrofia renal macroscópica, en función de la dosis, con todos los niveles de dosis examinados. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no fueron totalmente reversibles durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y posnatal también se administró dapagliflozina a ratas hembras desde el día 6 hasta el día 21 de la gestación y las crías fueron expuestas indirectamente *in utero* y a través de la lactancia. (Se llevó a cabo 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 intensidad de dilataciones pélvicas renales en la progenie adulta de las ratas tratadas, aunque sólo con la dosis máxima examinada (las exposiciones asociadas de las madres y de las crías fueron, respectivamente, de 1415 y 137 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada). Los demás efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías en función de la dosis, pero solamente con dosis \geq 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías \geq 29 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada).

La toxicidad materna, que se observó únicamente con la máxima dosis examinada, se limitó a reducciones pasajeras del peso corporal y del consumo de alimentos al principio del tratamiento. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo, que corresponde a la dosis más baja examinada, se asocia con una exposición sistémica de las madres de 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, dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los períodos de organogénesis más importantes de cada especie. En conejos no se observaron efectos tóxicos ni en las madres ni en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas; la dosis máxima examinada produjo una exposición sistémica de aproximadamente 1191 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones de hasta 1441 veces la exposición correspondiente a la dosis máxima recomendada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Diabetes tipo 2:

Se recomienda la dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día

Cuando dapagliflozina se coadministra con insulina o con un secretagogo de insulina, por ejemplo una sulfonilurea, puede administrarse una dosis menor de insulina o del secretagogo para reducir el riesgo de hipoglucemia (véanse las secciones *Interacciones con otros medicamentos* y *otras formas de interacción* y *Reacciones adversas*).

Insuficiencia cardíaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-HF, dapagliflozina se administró junto con otras terapias de insuficiencia cardíaca (véase *Características farmacológicas*).

Poblaciones especiales

Tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en función de la función renal.

Dado que la eficacia glucémica depende de la función renal, no debe iniciarse el tratamiento con Dactilus[®] para mejorar el control glucémico en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] <60 ml / min y debe suspenderse a TFG persistentemente por debajo de 45 ml / min. (véanse las secciones *Advertencias* y *precauciones*,



Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en función de la función renal (véanse las secciones Advertencias y precauciones).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. En pacientes con disfunción hepática grave se recomienda una dosis inicial de 5 mg. Si el paciente tolera bien esta dosis, puede aumentarse hasta 10 mg cuando se indique (véanse las secciones Indicaciones Terapéuticas, *Advertencias y precauciones especiales de uso* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ajustar la dosis en función de la edad de los pacientes.

Niños

Aún no se han demostrado la seguridad y la eficacia de dapagliflozina en niños entre 0 y < 18 años. No se dispone de información al respecto.

Modo de administración

Dactilus® puede tomarse una vez al día a cualquier hora por vía oral, con alimentos o sin ellos. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Uso en pacientes con disfunción renal

Tratamiento de la diabetes mellitus

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes que tienen insuficiencia renal moderada y es probable que esté ausente en pacientes con insuficiencia renal grave deterioro (ver Posología y Modo de Administración; Propiedades farmacocinéticas y Propiedades farmacodinámicas). La proporción de pacientes con disfunción renal moderada (DEPCr < 60 ml/min una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de hipotensión y de elevación de las concentraciones de creatinina, fósforo o paratohormona (PTH), en comparación con placebo.

Para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, no se recomienda el uso de Dactilus® en pacientes con disfunción renal moderada a grave (DEPCr < 60 ml/min y debe interrumpirse a TFG persistentemente por debajo de 45 ml/min. Dactilus® no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

Se recomienda efectuar una supervisión de la función renal en los siguientes casos:

- Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina y luego al menos una vez al año (véanse las secciones *Posología y forma de administración, Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).
- Antes de iniciar un tratamiento con medicamentos concomitantes que podrían alterar la función renal, y luego de manera periódica.
- Si el estado del paciente tiende a una disfunción renal moderada, 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 (TFG <30 ml / min). La dapagliflozina debe usarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes tratados con dapagliflozina tanto por insuficiencia cardíaca como por diabetes mellitus tipo 2, debe considerarse el tratamiento hipoglucemiante si la TFG desciende de forma persistente por debajo de 45 ml / min.

Uso en pacientes con disfunción hepática

Es escasa la experiencia adquirida en estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. La exposición a dapagliflozina es mayor en los pacientes con disfunción hepática grave (véanse las secciones *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

Uso en pacientes con riesgo de hipotensión

Debido a su modo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo que puede conducir a una ligera reducción de la presión arterial observada en estudios clínicos (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*), puede ser más pronunciada en pacientes con hiperglucemia muy marcada.

Debe tenerse cautela si la reducción de la presión arterial provocada por dapagliflozina podría plantear un riesgo, por ejemplo pacientes con antecedentes de hipotensión al recibir un tratamiento antihipertensivo o en pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) deben usarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de CAD. Los pacientes que pueden estar en mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con un bajo reserva de función de células beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación severa, pacientes para quienes se administran dosis de insulina reducido y pacientes con mayores requerimientos de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol.

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 donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. 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). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

En pacientes donde se sospecha o se diagnostica CAD, se debe suspender el tratamiento con dapagliflozina inmediatamente.



No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrotizante perineal (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de sexo femenino y masculino que toman inhibidores de SGL T2. Este es un evento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan una combinación de síntomas de dolor, sensibilidad, eritema o inflamación en el área genital o perineal, con fiebre o malestar. 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 suspender la administración de **Dactilus**[®] y debe instituirse de recibir un tratamiento inmediato (incluyendo antibióticos y el desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse con un aumento del riesgo de infección urinaria; por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir temporalmente dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA es limitada.

Amputaciones de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos en diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Análisis de orina

En vista del modo de acción de **Dactilus**[®], se detectará la presencia de glucosa en la orina de los pacientes tratados con este medicamento.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa anhidra. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa total, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Dapagliflozina podría potenciar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos de asa y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con dapagliflozina, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para limitar el riesgo de



hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 (véanse las secciones Posología y forma de administración y Reacciones adversas).

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Efectos de otros fármacos en dapagliflozina

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

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

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

Efecto de dapagliflozina en otros fármacos

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

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

No se recomienda controlar el control glucémico con el ensayo 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para controlar el control glucémico.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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



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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

Incompatibilidades: No aplica.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad.

Diabetes tipo 2

En estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15,000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

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

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE, (véase la sección Propiedades farmacodinámicas), 8.574 pacientes recibieron 10 mg de dapagliflozina y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30,623 pacientes-años de exposición a dapagliflozina.

La reacción adversa más frecuente en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Insuficiencia cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), 2.368 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.368 pacientes con placebo durante un tiempo medio de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFGe \geq 30 ml / min / 1,73 m².

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

Lista de reacciones adversas

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



frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 10. Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia post comercialización

Clase de trastornos (por órgano y sistema)	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis , balanitis e infecciones genitales relacionadas ^b . ^c Infección urinaria ^{b,d}	Infección por hongos**	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (en caso de coadministración con una SU o insulina) ^b		Hipovolemia ^{b,e} Sensación de sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se usa en diabetes mellitus tipo 2) ^{b, i, k}
Trastornos del sistema nervioso		Mareos		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento* Sequedad de boca**	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^{i,k}		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Hiperhidrosis	
<i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i>		Lumbalgia*		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia**	
<i>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Elevación del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el	Elevación de la Creatininemia durante el inicio del tratamiento ^{**,b} Elevación de la	



		inicio del tratamiento ^b Dislipemia ^h	concentración de urea en sangre** Disminución de peso**	
--	--	--	--	--

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

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

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

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

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

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

^g La variación media del hematocrito con respecto al valor inicial fue del 2.30% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del -0.33% en el grupo placebo. Los valores de hematocrito > 55% fueron notificados en el 1.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0.4% de los pacientes tratados con placebo.

^h La variación media con respecto al valor inicial fue, en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina frente al grupo placebo, respectivamente: colesterol total 2.5% frente a -0.0%; HDL 6.0% frente a 2.7%; LDL 2.9% frente a -1.0%; triglicéridos -2.7% frente a -0.7%.

ⁱ Ver *Advertencias y precauciones*

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

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

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

* Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en el grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

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

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas.

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad, se informaron vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y el 0,6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves a moderadas, y los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y el placebo, respectivamente), y los pacientes con una historia previa tenían más probabilidades de tener una infección recurrente.



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

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó eventos adversos graves de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con eventos adversos dando lugar a interrupciones debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguna en el grupo de placebo grupo.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrenas de Fournier)

Se han notificado casos de gangrena de Fournier después de la comercialización en pacientes que toman inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4). En el estudio DECLARE con 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un tiempo medio de exposición de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron informados, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y cinco en el grupo placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en 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 entre los distintos grupos de tratamiento (< 5%), incluido el grupo placebo hasta la semana 102 de tratamiento. En todos los estudios, los episodios mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y se repartieron de manera equitativa entre los grupos de dapagliflozina y el placebo. En los estudios sobre la adición de dapagliflozina a una sulfonilurea o insulina, fue mayor la incidencia de hipoglucemia (véase la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En un estudio sobre la adición de dapagliflozina al tratamiento con glimepirida, en las semanas 24 y 48, los episodios menores de hipoglucemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina + glimepirida (6.0% y 7.9% respectivamente) que en el grupo que recibió el placebo + glimepirida (2.1% y 2.1% respectivamente).

En un estudio sobre la adición de dapagliflozina al tratamiento con insulina, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en 0.5% y 1.0% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina + insulina para la semana 24 y 104, respectivamente, y en 0.5% del grupo de pacientes tratados con placebo + insulina para las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve en el 40.3% y 53.1%, respectivamente, del grupo de pacientes que recibió 10 mg de dapagliflozina + insulina, y en el 34.0% y 41.6 %, respectivamente, del grupo que recibió placebo + insulina.

En un estudio de hasta 24 semanas sobre la adición de dapagliflozina a metformina y una sulfonilurea, no se reportaron episodios mayores de hipoglucemia. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 12.8% de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina + metformina y una sulfonilurea, y en 3.7% de pacientes tratados con placebo + metformina y una sulfonilurea.

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

En el estudio DAPA-HF, se notificaron episodios importantes de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes en ambos grupos de tratamiento con dapagliflozina y placebo y solo se observó en pacientes con diabetes tipo 2 mellitus.



Hipovolemia

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad sugieren la reacción adversa de hipovolemia (incluyendo los casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue del 1.1% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del 0.7% en el grupo placebo; menos del 0.2% de los pacientes presentaron reacciones adversas graves, que se repartieron equitativamente entre el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y el grupo placebo (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con eventos sugestivos de hipovolemia se equilibró entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se informaron eventos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo de dapagliflozina y placebo, respectivamente. En general, los eventos se equilibraron entre los grupos de tratamiento a través de subgrupos de edad, uso de diuréticos, presión arterial y uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-I) / bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA). En pacientes con TFGe <60 ml / min / 1.73 m² al inicio del estudio, hubo 19 eventos de eventos adversos graves que sugieren una disminución del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 eventos en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos sugerentes de depleción de volumen fue 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y 153 (6,5%) en el grupo de placebo. Había menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugieran depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo de placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia de diabetes al inicio y al inicio de la TFGe.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se informaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de 10 mg de dapagliflozina y 12 pacientes en el grupo de placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 recibieron tratamiento concomitante de insulina en el momento del evento.

Los factores precipitantes para la CAD fueron los esperados en una población con diabetes mellitus tipo 2 (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

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

Infecciones urinarias

En 13 estudios clínicos controlados de eficacia y seguridad las infecciones urinarias fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina que en el grupo placebo (4.7% frente al 3.5%, respectivamente; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*). La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada, respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron la suspensión del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres y la probabilidad de una infección recurrente fue mayor en los pacientes que tenían antecedentes de estas infecciones.

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



En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario fueron 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo de placebo. Había 5 (0,2%) pacientes con eventos adversos que conduzcan a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

Aumento de la creatinina

Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina fueron agrupadas (disminución del clearance renal de creatinina, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica, descenso de la tasa de filtración glomerular). En el grupo de seguridad de 13 estudios, esta agrupación de reacciones se notificó en 3.2% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y en 1.8% del grupo de pacientes tratados con placebo. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones adversas se notificó en 1.3% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y en 0.8% del grupo de pacientes tratados con placebo, estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFG_e ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9.3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 0.5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

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

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

En el estudio DAPA-HF, la TFG_e disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFG_e media fue de -4,3 ml / min / 1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y -1,1 ml / min / 1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el inicio en la TFG_e fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml / min / 1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml / min / 1,73 m² para placebo.

Reporte de sospecha de reacciones adversas:

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS:

Dapagliflozina no mostró ningún indicio de toxicidad en voluntarios sanos, con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano). Se detectó la presencia de glucosa en la orina de estos pacientes durante un período que dependió de la dosis administrada (al menos 5 días con la dosis de 500 mg), sin que se notificaran casos de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico, y



sin efectos de importancia clínica en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la registrada con un placebo.

En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano) durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con el placebo y no dependió de la dosis. Las incidencias de reacciones adversas de deshidratación o hipotensión fueron similares a las registradas con el placebo, y no hubo variaciones de importancia clínica en función de la dosis en los parámetros de laboratorio tales como las concentraciones séricas de electrolitos y biomarcadores de la función renal.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.576. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Dactilus[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



Dactilus®
Dapagliflozina 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Dactilus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dactilus
3. Cómo tomar Dactilus
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Dactilus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dactilus y para qué se utiliza

Dactilus contiene el principio activo dapagliflozina, que pertenece a la clase de medicamentos denominados inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2). Actúan bloqueando la proteína SGLT2 en su riñón. Al bloquear esta proteína, el azúcar en sangre (glucosa), la sal (sodio) y el agua se eliminan de su cuerpo a través de la orina.

Para qué se utiliza Dactilus

Forxiga se utiliza en pacientes adultos (mayores de 18 años) para tratar:

Diabetes tipo 2

- Si su diabetes tipo 2 no se puede controlar con dieta y ejercicio.
- Dactilus se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Es importante seguir los consejos sobre dieta y ejercicio que le haya dado su médico, farmacéutico o enfermero.

Insuficiencia cardíaca

- En pacientes con síntomas debidos a una función de bombeo débil del corazón.

Qué es la diabetes tipo 2 y cómo ayuda Dactilus

- En la diabetes tipo 2, su cuerpo no produce suficiente insulina o no puede usar correctamente la insulina que produce. Esto conduce a un alto nivel de azúcar en sangre, lo que puede provocar graves problemas médicos como enfermedad cardíaca, enfermedad renal, ceguera y mala circulación en sus extremidades.
- Dactilus actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo. También puede ayudar a prevenir enfermedades cardíacas.

Qué es la insuficiencia cardíaca y cómo ayuda Dactilus

- Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón está débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones ni al resto del cuerpo. Esto puede provocar problemas médicos graves y la necesidad de hospitalización.

Page 1 of 7





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. DACTILUS (10mg) EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.24 10:11:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.24 10:11:32 -03:00

Dactilus®
Dapagliflozina 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Dactilus®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Dactilus®**
3. Cómo tomar **Dactilus®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Dactilus®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dactilus® y para qué se utiliza

Dactilus® contiene el principio activo dapagliflozina, que pertenece a la clase de medicamentos denominados inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2). Actúan bloqueando la proteína SGLT2 en su riñón. Al bloquear esta proteína, el azúcar en sangre (glucosa), la sal (sodio) y el agua se eliminan de su cuerpo a través de la orina.

Para qué se utiliza **Dactilus®**

Forxiga se utiliza en pacientes adultos (mayores de 18 años) para tratar:

Diabetes tipo 2

- Si su diabetes tipo 2 no se puede controlar con dieta y ejercicio.
- **Dactilus®** se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Es importante seguir los consejos sobre dieta y ejercicio que le haya dado su médico, farmacéutico o enfermero.

Insuficiencia cardíaca

- En pacientes con síntomas debidos a una función de bombeo débil del corazón.

¿Qué es la diabetes tipo 2 y cómo ayuda **Dactilus®**?

- En la diabetes tipo 2, su cuerpo no produce suficiente insulina o no puede usar correctamente la insulina que produce. Esto conduce a un alto nivel de azúcar en sangre, lo que puede provocar graves problemas médicos como enfermedad cardíaca, enfermedad renal, ceguera y mala circulación en sus extremidades.
- **Dactilus®** actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo. También puede ayudar a prevenir enfermedades cardíacas.

¿Qué es la insuficiencia cardíaca y cómo ayuda **Dactilus®**?

- Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón está débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones ni al resto del cuerpo. Esto puede provocar problemas médicos graves y la necesidad de hospitalización.

Page 1 of 7



- Los síntomas más comunes de insuficiencia cardíaca son dificultad para respirar, fatiga, cansancio e hinchazón.
- **Dactilus®** ayuda a proteger su corazón para que no se debilite y mejora sus síntomas. Puede disminuir la necesidad de ir al hospital y puede ayudar a algunos pacientes a vivir más tiempo.

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

No tome Dactilus®:

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

Advertencias y precauciones

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

- Si experimenta una pérdida de peso rápida, si tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte inmediatamente con un médico o con el hospital más cercano. Estos síntomas pueden ser señal de “cetoacidosis diabética”, un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas de la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave. Cuando está en tratamiento con **Dactilus®**, puede ocurrir una cetoacidosis diabética aun cuando su glucosa en sangre sea normal. Si sospecha que tiene una cetoacidosis diabética, contacte con un médico o el hospital más cercano de inmediato y no tome este medicamento.
- Si tiene algún trastorno renal, en cuyo caso su médico podría recetarle otro medicamento.
- Si tiene algún trastorno hepático, en cuyo caso su médico podría recetarle una dosis inicial más baja.
- Si toma medicación para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) y tiene antecedentes de baja presión arterial (hipotensión). Mas información respecto a esto se indica en la sección: Otros medicamentos y **Dactilus®**.
- Si presenta concentraciones tan elevadas de glucosa en la sangre que podría deshidratarse (pérdida de cantidades excesivas de líquidos). Los posibles signos de deshidratación se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*. Ante cualquiera de estos signos, informe a su médico antes de comenzar a tomar **Dactilus®**.
- Si tiene o desarrolla náuseas, vómito o fiebre o si no puede comer o beber, ya que estos estados podrían provocar deshidratación. Su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Dactilus®** hasta que se recupere para evitar una deshidratación.
- Si presenta infecciones urinarias a menudo.
- Si cumple alguno de los criterios anteriores (o si tiene cualquier duda), consulte a su médico antes de tomar **Dactilus®**.

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

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



Función renal

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

Excreción de glucosa en la orina

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Dactilus[®]

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

En particular, informe a su médico:

- Si está tomando diuréticos (medicamentos que favorecen la eliminación de agua del organismo), en cuyo caso su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Dactilus**[®]. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquidos se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*.
- Si está tomando otros hipoglucemiantes (medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre), como por ejemplo insulina o una "sulfonilurea". Su médico podría reducir la dosis de tales medicamentos para evitar episodios de hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si está amamantando si piensa que podría estar embarazada o si planea tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si queda embarazada, deberá suspender el tratamiento puesto que no se recomienda durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Hable con su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Si desea amamantar o está amamantando, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. No debe tomar **Dactilus**[®] si está amamantando. No se sabe si este medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Dactilus[®] contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Dactilus[®]

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

Cuánto tomar

Si está tomando **Dactilus**[®] para la diabetes tipo 2 o para la insuficiencia cardíaca:

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



Cómo tomar el medicamento

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

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

Dieta y ejercicio

Para controlar la diabetes, deberá continuar su dieta y su programa de ejercicio, aunque esté tomando este medicamento. Por lo tanto, es importante seguir las recomendaciones de su médico en materia de dieta y ejercicio. En particular, si sigue una dieta de control de peso para diabéticos, continúe haciéndolo durante el tratamiento con **Dactilus**[®].

Si toma más Dactilus[®] del que debiera

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

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Dactilus[®]

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Dactilus[®]

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Infección severa del tracto urinario, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Estos son los signos de una infección severa del tracto urinario:

- fiebre y/o escalofríos
- sensación de picazón al miccionar (orinar)
- dolor de espalda o en el costado.

Aunque no es muy frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

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



- Angioedema, se ha observado de forma muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10000 personas)

Los signos de angioedema son:

- hinchazón de la cara, lengua o garganta
- dificultad para tragar
- urticaria y problemas para respirar

- Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Los signos de cetoacidosis diabética son (ver también el apartado *Advertencias y precauciones* de la sección 2):

- Aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- Pérdida de peso rápida
- Náuseas o vómitos
- Dolor de estómago
- Sed excesiva
- Respiración rápida y profunda
- Confusión
- Somnolencia y cansancio poco habitual
- Olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en la boca, olor diferente en su orina o sudor.

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

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

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre) al tomar este medicamento junto con una sulfonilurea o con insulina.

Los signos de hipoglucemia son:

- temblor, sudación, ansiedad intensa, taquicardia
- hambre, dolor de cabeza, cambios de la visión
- cambios de humor o confusión

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

Otros efectos adversos durante el tratamiento con Dactilus®:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

- pérdida de demasiado líquido de su cuerpo (deshidratación, los signos pueden incluir sequedad en la boca, orinar poco o nada o latidos cardíacos rápidos)



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

Comunicación de efectos adversos

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

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

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

5. Cómo conservar Dactilus®

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dactilus®

- El principio activo de **Dactilus®** es la dapagliflozina.
- Cada comprimido recubierto (comprimido) **Dactilus®** de 5 mg contiene una cantidad de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa anhidra (véase la sección 2 - **Dactilus® contiene lactosa**), crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio.
 - película de recubrimiento: Opadry II Amarillo (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo).

Aspecto de Dactilus® y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos **Dactilus®** de 5 mg son amarillos, romboides, de aproximadamente 1.1 cm x 0.8 cm (en diagonal) y llevan la marca “5” grabada en una cara y “1428” en la otra.

Presentaciones de Dactilus®

En Argentina: los comprimidos **Dactilus®** 5 mg se presentan en blísteres de aluminio con calendario no precortados de 28 comprimidos.

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

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.576. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.



Dactilus[®] es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Última revisión
Disposición ANMAT N°





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. DACTILUS (5mg) EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.24 10:10:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.24 10:10:37 -03:00

Dactilus®
Dapagliflozina 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Dactilus®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Dactilus®**
3. Cómo tomar **Dactilus®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Dactilus®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dactilus® y para qué se utiliza

Dactilus® contiene el principio activo dapagliflozina, que pertenece a la clase de medicamentos denominados inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2). Actúan bloqueando la proteína SGLT2 en su riñón. Al bloquear esta proteína, el azúcar en sangre (glucosa), la sal (sodio) y el agua se eliminan de su cuerpo a través de la orina.

Para qué se utiliza **Dactilus®**

Forxiga se utiliza en pacientes adultos (mayores de 18 años) para tratar:

Diabetes tipo 2

- Si su diabetes tipo 2 no se puede controlar con dieta y ejercicio.
- **Dactilus®** se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Es importante seguir los consejos sobre dieta y ejercicio que le haya dado su médico, farmacéutico o enfermero.

Insuficiencia cardíaca

- En pacientes con síntomas debidos a una función de bombeo débil del corazón.

¿Qué es la diabetes tipo 2 y cómo ayuda **Dactilus®**?

- En la diabetes tipo 2, su cuerpo no produce suficiente insulina o no puede usar correctamente la insulina que produce. Esto conduce a un alto nivel de azúcar en sangre, lo que puede provocar graves problemas médicos como enfermedad cardíaca, enfermedad renal, ceguera y mala circulación en sus extremidades.
- **Dactilus®** actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo. También puede ayudar a prevenir enfermedades cardíacas.

¿Qué es la insuficiencia cardíaca y cómo ayuda **Dactilus®**?

- Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón está débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones ni al resto del cuerpo. Esto puede provocar problemas médicos graves y la necesidad de hospitalización.



- Los síntomas más comunes de insuficiencia cardíaca son dificultad para respirar, fatiga, cansancio e hinchazón.
- **Dactilus®** ayuda a proteger su corazón para que no se debilite y mejora sus síntomas. Puede disminuir la necesidad de ir al hospital y puede ayudar a algunos pacientes a vivir más tiempo.

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

No tome Dactilus®:

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

Advertencias y precauciones

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

- Si experimenta una pérdida de peso rápida, si tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte inmediatamente con un médico o con el hospital más cercano. Estos síntomas pueden ser señal de “cetoacidosis diabética”, un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas de la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave. Cuando está en tratamiento con **Dactilus®**, puede ocurrir una cetoacidosis diabética aun cuando su glucosa en sangre sea normal. Si sospecha que tiene una cetoacidosis diabética, contacte con un médico o el hospital más cercano de inmediato y no tome este medicamento.
- Si tiene algún trastorno renal, en cuyo caso su médico podría recetarle otro medicamento.
- Si tiene algún trastorno hepático, en cuyo caso su médico podría recetarle una dosis inicial más baja.
- Si toma medicación para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) y tiene antecedentes de baja presión arterial (hipotensión). Mas información respecto a esto se indica en la sección: Otros medicamentos y **Dactilus®**.
- Si presenta concentraciones tan elevadas de glucosa en la sangre que podría deshidratarse (pérdida de cantidades excesivas de líquidos). Los posibles signos de deshidratación se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*. Ante cualquiera de estos signos, informe a su médico antes de comenzar a tomar **Dactilus®**.
- Si tiene o desarrolla náuseas, vómito o fiebre o si no puede comer o beber, ya que estos estados podrían provocar deshidratación. Su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Dactilus®** hasta que se recupere para evitar una deshidratación.
- Si presenta infecciones urinarias a menudo.
- Si cumple alguno de los criterios anteriores (o si tiene cualquier duda), consulte a su médico antes de tomar **Dactilus®**.

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

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



Función renal

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

Excreción de glucosa en la orina

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Dactilus[®]

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

En particular, informe a su médico:

- Si está tomando diuréticos (medicamentos que favorecen la eliminación de agua del organismo), en cuyo caso su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Dactilus**[®]. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquidos se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*.
- Si está tomando otros hipoglucemiantes (medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre), como por ejemplo insulina o una "sulfonilurea". Su médico podría reducir la dosis de tales medicamentos para evitar episodios de hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si está amamantando si piensa que podría estar embarazada o si planea tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si queda embarazada, deberá suspender el tratamiento puesto que no se recomienda durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Hable con su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Si desea amamantar o está amamantando, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. No debe tomar **Dactilus**[®] si está amamantando. No se sabe si este medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Dactilus[®] contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Dactilus[®]

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

Cuánto tomar

Si está tomando **Dactilus**[®] para la diabetes tipo 2 o para la insuficiencia cardíaca:

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



Cómo tomar el medicamento

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

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

Dieta y ejercicio

Para controlar la diabetes, deberá continuar su dieta y su programa de ejercicio, aunque esté tomando este medicamento. Por lo tanto, es importante seguir las recomendaciones de su médico en materia de dieta y ejercicio. En particular, si sigue una dieta de control de peso para diabéticos, continúe haciéndolo durante el tratamiento con **Dactilus**[®].

Si toma más Dactilus[®] del que debiera

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

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Dactilus[®]

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Dactilus[®]

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Infección severa del tracto urinario, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Estos son los signos de una infección severa del tracto urinario:

- fiebre y/o escalofríos
- sensación de picazón al miccionar (orinar)
- dolor de espalda o en el costado.

Aunque no es muy frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

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



- Angioedema, se ha observado de forma muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10000 personas)

Los signos de angioedema son:

- hinchazón de la cara, lengua o garganta
- dificultad para tragar
- urticaria y problemas para respirar

- Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Los signos de cetoacidosis diabética son (ver también el apartado *Advertencias y precauciones* de la sección 2):

- Aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- Pérdida de peso rápida
- Náuseas o vómitos
- Dolor de estómago
- Sed excesiva
- Respiración rápida y profunda
- Confusión
- Somnolencia y cansancio poco habitual
- Olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en la boca, olor diferente en su orina o sudor.

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

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

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre) al tomar este medicamento junto con una sulfonilurea o con insulina.

Los signos de hipoglucemia son:

- temblor, sudación, ansiedad intensa, taquicardia
- hambre, dolor de cabeza, cambios de la visión
- cambios de humor o confusión

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

Otros efectos adversos durante el tratamiento con Dactilus®:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

- pérdida de demasiado líquido de su cuerpo (deshidratación, los signos pueden incluir sequedad en la boca, orinar poco o nada o latidos cardíacos rápidos)



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

Comunicación de efectos adversos

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

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

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

5. Cómo conservar Dactilus®

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dactilus®

- El principio activo de **Dactilus®** es la dapagliflozina.
- Cada comprimido recubierto (comprimido) **Dactilus®** de 10 mg contiene una cantidad de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa anhidra (véase la sección 2 - **Dactilus® contiene lactosa**), crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio.
 - película de recubrimiento: Opadry II Amarillo (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo).

Aspecto de Dactilus® y contenido del envase

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

Presentaciones de Dactilus®

En Argentina: los comprimidos **Dactilus®** 10 mg se presentan en blísteres de aluminio con calendario no precortados de 28 comprimidos.

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

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.576. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.



Dactilus® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Última revisión
Disposición ANMAT N°


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627

Page 7 of 7

Página 76 de 76



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. DACTILUS (10mg) EX-2022-15766674- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.24 10:10:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.24 10:10:51 -03:00