



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-5903-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 31 de Julio de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000834-21-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000834-21-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial JALORESE y nombre/s genérico/s DAPAGLIFLOZINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2023 11:16:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 30/06/2023 11:16:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 30/06/2023 11:16:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 30/11/2021 15:32:38 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma IVAX ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 30/06/2023 11:16:04 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000834-21-3

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.31 15:34:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

JALORESE®
DAPAGLIFLOZINA
Comprimidos recubiertos

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH 102	172,750 mg
Lactosa anhidra DT	50,000 mg
Polivinilpirrolidona reticulada	10,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,750 mg
Estearil fumarato de sodio	3,500 mg
Opadry II 85F28751*	3,688 mg
Lauril sulfato de sodio	4,000 mg
Óxido de hierro amarillo	0,312 mg

* Compuesto por Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 1,475 mg, dióxido de titanio 0,922 mg, Macrogol 0,745 mg, Talco 0,546 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

Modo de conservación:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificados N°

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 14 y 56 comprimidos recubiertos.

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

JALORESE®
DAPAGLIFLOZINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo

Dapagliflozina 10 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102, lactosa anhidra DT, polivinilpirrolidona reticulada, dióxido de silicio coloidal, esteril fumarato de sodio, Opadry II 85F28751(*), lauril sulfato de sodio, óxido de hierro amarillo, c.s.

*Composición del HP Opadry II 85F28751: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 40.00%, Dióxido de titanio 25.00%, Macrogol/PEG 20.20%, Talco 14.80%.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Qué es JALORESE®

JALORESE® contiene el principio activo dapagliflozina. Pertenece a un grupo de medicamentos que se denominan "inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2)". Funcionan bloqueando la proteína SGLT2 en el riñón. Al bloquear esta proteína, el azúcar en la sangre (glucosa), la sal (sodio) y el agua se eliminan del cuerpo a través de la orina.

Para que se utiliza JALORESE®

JALORESE® se utiliza para tratar:

Diabetes tipo 2

- En adultos y niños de 10 años de edad o más
- Si su diabetes tipo 2 no se puede controlar con dieta y ejercicio.
- **JALORESE®** se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico.

Insuficiencia cardíaca

- En adultos (de 18 años de edad o más) cuando el corazón no bombea la sangre todo lo bien que debería.

Enfermedad renal crónica

- en adultos con función renal reducida.



¿Qué es la diabetes tipo 2 y como ayuda JALORESE®?

- En la diabetes de tipo 2 su cuerpo no produce suficiente insulina o no es capaz de utilizar adecuadamente la insulina que produce. Esto conduce a un alto nivel de azúcar en sangre. Esto puede provocar problemas graves como enfermedades cardíacas o renales, ceguera y mala circulación en brazos y piernas.
- **JALORESE®** funciona eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo. También puede ayudar a prevenir enfermedades del corazón.

¿Qué es la insuficiencia cardíaca y como ayuda JALORESE®?

- Este tipo de insuficiencia cardíaca se produce cuando el corazón no bombea sangre a los pulmones y al resto del cuerpo todo lo bien que debería. Esto puede conducir a problemas médicos graves y necesidad de atención hospitalaria.
- Los síntomas más comunes de la insuficiencia cardíaca son la sensación de falta de aire, sensación de cansancio constante e hinchazón de tobillos.
- **JALORESE®** ayuda a proteger el corazón para que no empeore y mejore sus síntomas. Puede disminuir la necesidad de ir al hospital y puede ayudar a algunos pacientes a vivir más tiempo.

¿Qué es la enfermedad renal crónica y cómo ayuda JALORESE®?

- Cuando tiene enfermedad renal crónica, sus riñones pueden perder su función gradualmente. Esto quiere decir que no serán capaces de limpiar y filtrar su sangre como deberían. La pérdida de la función renal puede conducir a problemas médicos graves y la necesidad de ir al hospital.
- **JALORESE®** ayuda a proteger sus riñones en la pérdida de su funcionalidad. Esto puede ayudar a algunos pacientes a vivir más tiempo.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR JALORESE® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar JALORESE®?

No debe utilizar este medicamento si:

- Si es alérgico a la dapagliflozina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente:

Cetoacidosis diabética:

- Si tiene diabetes y experimenta 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 o una pérdida de peso rápida.
- Los síntomas anteriores pueden ser señal de “cetoacidosis diabética” – un problema grave, en ocasiones potencialmente mortal 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 en la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- Cuando está en tratamiento con **JALORESE®**, 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.

Fascitis necrosante del perineo:

- Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser



un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar JALORESE®?

Informe a su médico si usted:

- Si tiene “diabetes tipo 1” – el tipo que aparece normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina. JALORESE® no se debe usar para tratar esta enfermedad.
- Si tiene diabetes y tiene algún problema de riñón – su médico podrá pedirle que tome un fármaco adicional u otro distinto para controlar el azúcar en sangre.
- Si tiene algún problema de hígado – su médico puede empezar con una dosis menor.
- Si está tomando medicamentos para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) o tiene antecedentes de presión arterial baja (hipotensión). Se incluye más información en **¿Puedo tomar JALORESE® con otros medicamentos?**
- Si tiene niveles muy altos de azúcar en sangre que pueden provocar deshidratación (perder demasiado líquido del organismo). Los posibles signos de la deshidratación se enumeran en *¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER NOMBRE DEL JALORESE®?*
- Si tiene o desarrollo náuseas (ganas de vomitar), vómitos o fiebre o no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar **JALORESE®** hasta que se recupere para prevenir deshidratación.
- Si presenta infecciones urinarias a menudo.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica (o no está seguro), hable con su médico antes de tomar **JALORESE®**.

¿Puedo tomar JALORESE® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar **JALORESE®** con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Un medicamento empleado para eliminar líquido del organismo (diurético).
- Si está tomando otros medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en sangre, como insulina o un medicamento tipo “sulfonilurea”. Puede que su médico decida reducir la dosis de estos medicamentos para evitar que presente una bajada de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia).
- Si está tomando litio, ya que JALORESE® puede reducir la cantidad de litio en sangre.

Si no está seguro pregunte a su médico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR JALORESE®?

Tome **JALORESE®** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg al día.

Su médico puede empezar con una dosis de 5 mg si tiene un problema de hígado.

Su médico le recetará la dosis indicada para usted.

Trague el comprimido entero con medio vaso de agua.

Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.

Puede tomar el comprimido a cualquier hora del día. Sin embargo, procure tomarlo a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.



Su médico puede recetarle junto con otros medicamentos. Recuerde tomar estos otros medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener mejores resultados para su salud.

La dieta y el ejercicio puede ayudar a su cuerpo a utilizar mejor el azúcar en sangre. Si tiene diabetes, es importante que cumpla cualquier dieta y programa de ejercicios que le recomiende su médico mientras toma **JALORESE®**.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Lo que debe hacer si olvidó tomar un comprimido, depende de cuánto tiempo falta hasta su siguiente dosis.

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis, tome una dosis de **JALORESE®** en cuanto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si quedan menos de 12 horas hasta la dosis siguiente, sátese la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de **JALORESE®** para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con JALORESE®

No deje de tomar **JALORESE®** sin antes consultar a su médico. Si tiene diabetes, el azúcar en su sangre puede aumentar sin este medicamento.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de **JALORESE®**, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Lleve consigo el envase del medicamento.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Diabetes y el cuidado de los pies

Si tiene diabetes, 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.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa **JALORESE®**, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

JALORESE® se puede usar en niños de 10 años de edad o más para el tratamiento de la diabetes tipo 2. No hay datos disponibles en niños menores de 10 años de edad.

JALORESE® no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, debido a que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o un período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, solicite consejo a su médico antes de tomar este medicamento.

Debe dejar de tomar este medicamento si se queda embarazada, debido a que no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Consulte a su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Consulte a su médico si quiere dar o está dando el pecho antes de tomar este medicamento. No use **JALORESE®** durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche



materna humana.

Conducción y uso de máquinas

JALORESE® ejerce una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

Tomar este medicamento con otros medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina, puede provocar niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), que puede provocar síntomas tales como temblor, sudoración y alteraciones de la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

No conduzca ni use herramientas ni máquinas si siente mareos mientras tome **JALORESE®**.

Lactosa

Este producto contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER JALORESE®?

Al igual que todos los medicamentos, **JALORESE®** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más severos incluyen:

- **Angioedema**, visto muy raramente (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).
Estos son los signos de angioedema:
 - hinchazón de la cara, lengua o garganta
 - dificultades para tragar
 - urticaria y problemas para respirar.
- **Cetoacidosis diabética**, esto es raro en pacientes con diabetes tipo 2 (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
Estos son los signos de cetoacidosis diabética:
 - aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre.
 - tener náuseas o vómitos
 - dolor de estómago
 - sed excesiva
 - respiración rápida y profunda
 - confusión
 - somnolencia y cansancio poco habituales
 - olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.
 - pérdida de peso rápida

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

- **Fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier**, una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, vista muy raramente.

Los efectos adversos graves incluyen:

- **Infección del tracto urinario**, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
Estos son los signos de una infección grave del tracto urinario:
 - fiebre y/o escalofríos
 - sensación de escozor 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.



Los efectos indeseados más frecuentes pueden incluir:

- **Disminución de los niveles de azúcar en sangre** (hipoglucemia), muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) en pacientes con diabetes que toman este medicamento junto con una sulfonilurea o insulina.

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

- Escalofríos, sudoración, sensación de gran ansiedad, latido cardíaco rápido
- Sensación de hambre, dolor de cabeza, alteraciones de la visión
- Cambio del estado de ánimo o sensación de confusión

Su médico le explicará cómo tratar la disminución de los niveles de azúcar en sangre y qué hacer si sufre alguno de los signos anteriores.

Los efectos indeseados frecuentes pueden incluir:

- Infecciones genitales (candidiasis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picor y flujo u olor anormal)
- Dolor de espalda
- Mayor cantidad de orina de lo normal o necesidad de orinar más frecuentemente
- Cambios en los niveles de colesterol o lípidos en la sangre (observado en los análisis)
- Aumentos en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)
- Disminuciones en el aclaramiento renal de creatinina (observado en los análisis) al inicio del tratamiento
- Mareos
- Erupción

Los efectos indeseados poco frecuentes (puede afectar 1 de cada 100 personas) pueden incluir:

- Pérdida excesiva de líquidos del organismo (deshidratación, los signos pueden ser una boca muy seca o pegajosa, micciones escasas o nulas; o latidos cardíacos rápidos)
- Sed
- Estreñimiento
- Despertares nocturnos por necesidad de orinar
- Sequedad de boca
- Disminución de peso
- Aumento de la creatinina (observado en los análisis de sangre) al inicio del tratamiento
- Aumento de la urea (observado en los análisis de sangre)

Los efectos indeseados muy raros pueden incluir:

- Inflamación de los riñones (nefritis tubulointersticial)

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR JALORESE®?

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° **XX.XXX**.
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]

GRANDOSO Jorge Luis
Digitally signed by GRANDOSO Jorge Luis
DN: serialNumber=CUIL20182339483, c=AR, cn=GRANDOSO Jorge Luis
Date: 2023.06.30 09:54:20 -03'00'

COLOMBO Rosana Beatriz
Digitally signed by COLOMBO Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL27184764712, c=AR, cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.06.30 09:53:55 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

JALORESE® **DAPAGLIFLOZINA 10 mg** Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina	10,000 mg
Celulosa microcristalina PH 102	172,750 mg
Lactosa anhidra DT	50,000 mg
Polivinilpirrolidona reticulada	10,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,750 mg
Estearil fumarato de sodio	3,500 mg
Opadry II 85F28751*	3,688 mg
Lauril sulfato de sodio	4,000 mg
Óxido de hierro amarillo	0,312 mg

* Compuesto por Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 1,475 mg, dióxido de titanio 0,922 mg, Macrogol 0,745 mg, Talco 0,546 mg.

ACCION TERAPEUTICA

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

Código ATC: A10BK01

INDICACIONES

Diabetes mellitus tipo 2:

JALORESE® está indicado en adultos y niños de 10 años de edad o más para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio

- monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.
- En adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para consultar los resultados de los estudios en relación a la combinación de terapias, efectos sobre el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas. (Ver Advertencias y precauciones, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacológicas).

Insuficiencia cardíaca

JALORESE® está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática.

Enfermedad renal crónica

JALORESE® está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (Ki: 0.55 nM) de SGLT2.



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

Dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG.

. Por tanto, en sujetos con glucosa sanguínea normal, dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. Dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina.

El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en la orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

Diabetes mellitus tipo 2

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

Se han realizado catorce estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con 7.056 sujetos con diabetes tipo 2 para evaluar la eficacia glucémica y la seguridad de dapagliflozina; 4.737 sujetos de estos estudios recibieron tratamiento con dapagliflozina. Doce estudios tenían un período de tratamiento de 24 semanas de duración, 8 incluyeron extensiones a largo plazo de 24 a 80 semanas (duración total del estudio hasta 104 semanas), un estudio tuvo un período de tratamiento de 28 semanas de duración y un estudio fue de 52 semanas de duración con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio 208 semanas). La duración media de la diabetes, osciló de 1,4 a 16,9 años. El cincuenta por ciento (50%) tenía insuficiencia renal leve y el 11% presentaba insuficiencia renal moderada. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los sujetos eran hombres, el 84% eran de raza blanca, el 8% de raza asiática, el 4% de raza negra y el 4 % pertenecía a otros grupos raciales. El ochenta y un por ciento (81%) de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 . Adicionalmente se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente.

Se ha realizado un estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo en 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o sin enfermedad cardiovascular establecida para evaluar el efecto en los acontecimientos cardiovasculares y renales.

Control glucémico

Monoterapia

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración (con un período de extensión adicional) para evaluar la seguridad y la eficacia de monoterapia con dapagliflozina una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) de la HbA1c en comparación con placebo (Tabla 1).

En el período de extensión, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (cambio medio ajustado del -0,61% y -0,17% con respecto al valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Resultados en la semana 24 (LOCF^a) de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en monoterapia

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,01	7,79
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,89	-0,23
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	(-0,96, -0,36)	
Sujetos (%) que lograron:		
HbA1c < 7%		
Ajustado respecto al valor inicial	50,8 ^s	31,6
Peso corporal (Kg)		
Valor inicial (media)	94,13	88,77
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-3,16	-2,19
	-0,97	

Diferencia con respecto a placebo^c (-2,20, 0,25)
(IC del 95%)

^aLOCF: última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

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

^cMedias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

^{*}Valor $p < 0,0001$ frente a placebo

[§]No evaluado en cuanto a significación estadística debido al procedimiento de evaluación secuencial de los criterios de valoración secundarios.

Tratamiento de adición en combinación

En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas (con períodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó dapagliflozina como tratamiento de adición a metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con un control glucémico insuficiente ($HbA1c > 6,5\%$ y $\leq 10\%$). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 2). En la semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de $-0,32\%$ para dapagliflozina y $-0,14\%$ para glipizida. En la semana 208, el cambio medio ajustado 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 sujetos que permanecían 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 en la semana 52 (LOCF^a) en un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina

Parametro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a Glipizida + metformina ^c	-0,00 ^d	
(IC del 95%)	(-0,11, 0,11)	
Peso corporal (Kg)		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina ^c	-4,65 [*]	
(IC del 95%)	(-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Última observación considerada

^bSujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

^cMedias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

^dNo inferior a glipizida + metformina

^{*}Valor $p < 0,0001$

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo ($p < 0,0001$; 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), el cambio medio ajustado 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 (el cambio medio ajustado con respecto al valor basal fue del -0,78% y 0,02% con 10 mg y placebo, respectivamente). 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% del cambio medio ajustado desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, las dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg 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% IU/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 sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 fue de 72,4% para el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg y 54,8% para el grupo con placebo.

Tabla 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCF) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o sitagliptina (con o sin metformina)

	Adición en combinación			
	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
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Sujetos (%) que lograron: HbA1c <7%				
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9		
Peso corporal (Kg)				
Valor inicial (media)	86,28	87,74	91,02	89,23
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformina ≥ 1,500 mg/día; ²sitagliptina 100 mg/día

^aLOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

^bTodos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el período doble ciego a corto plazo

^cMedias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

*Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante oral

**Valor p < 0,05 frente a placebo + hipoglucemiante oral

Tabla 4. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación 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^b	151	145	108	108
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	8,07	8,15	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Sujetos (%) que lograron: HbA1c <7%				
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
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹ glimepirida 4 mg/día; ² Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥1.500 mg/día más 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 de reclutamiento.

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

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

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

^d LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada

^e LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

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

Tabla 5. Resultados en la semana 24 (LOCF^a) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales ²	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,58	8,46
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,90	-0,30
Diferencia con respecto a Placebo ^c (IC del 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporal (Kg)		

Valor inicial (media)	94,63	94,21
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-1,67	0,02
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dosis media de insulina diaria (UI)¹		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-1,16	5,08
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95%)	-6,23* (-8,84;-3,63)	
Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10% (%)	19,7**	11,0

^aLOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada

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

^cMedia de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiantes oral
*Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + insulina ± hipoglucemiantes oral

**Valor $p < 0,05$ frente a placebo + insulina ± hipoglucemiantes oral

¹El aumento de las pautas de insulina (incluyendo la insulina de acción corta, intermedia y basal) solo de permitía si los sujetos cumplían los criterios predeterminados de GPA.

²El cincuenta por ciento de los sujetos recibía una monoterapia con insulina en el momento inicial; el 50% recibía 1 ó 2 hipoglucemiantes(s) oral(es) añadido(s) a la insulina: En este último grupo, el 80% tomaba metformina sola, el 12% recibían un tratamiento de metformina más una sulfonilurea y el resto, tomaban 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 no controlada adecuadamente ($HbA1c \geq 7,5\%$ y $\leq 12\%$) participaron en dos estudios controlados con activo 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 frente a terapia con los monocomponentes.

El tratamiento de dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 6), y condujo a las reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

Tabla 6. Resultados en la semana 24 (LOCF^a) en un estudio controlado con activo de una terapia con la combinación de dapagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c(%)			
Valor inicial (media)	9,10	9,03	9,03
Cambio con respecto 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 metformina ^c (IC del 95%)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

^aLOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada.

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

^cMedia de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial.

*Valor $p < 0,0001$.

Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada

En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo de 28 semanas de duración, se comparó la combinación de dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor GLP-1) con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c \geq 8% y \leq 12%). Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción en la HbA1c en comparación con el valor inicial. El grupo con tratamiento de combinación con dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada mostró reducciones mayores en la HbA1c desde el valor inicial en comparación con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de un estudio de 28 semanas con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada frente a dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg QD + exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + placebo QW	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (1%)			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporal (Kg)			
Valor inicial (media)	92,13	90,87	89,12
Cambio con respecto al valor inicial ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

^aQD= una vez al día, QW= una vez por semana, N=número de pacientes, IC=intervalo de confianza.

Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la (s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato de HbA1c inicial (< 9% o \geq 9,0%), semana e interacción del tratamiento por semana como factores fijos y el valor inicial como covariante.

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

Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad.

Los análisis excluyen medidas de terapia post-rescate y post-discontinuación prematura del medicamento de ensayo.



Glucemia en ayunas

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como adición a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-0,6 a 3,8mg/dl]). Este efecto se observó en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la semana 104.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la GPA en la semana 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), en comparación con -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina sola ($p < 0,001$). En un estudio definido para pacientes con diabetes con una $TFG_e \geq 45$ a < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo ($p = 0,001$).

Glucosa posprandial

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a glimepirida produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la de 48 semanas.

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a sitagliptina (con o sin metformina) produjo reducciones en la glucosa postprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas que se mantuvieron hasta la semana 48 hs.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa postprandial a las 2 horas en la semana 28, en comparación con cualquiera de los medicamentos solos.

Peso corporal

Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas ($p < 0,0001$, Tablas 3 y 4). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 hs 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, la 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 y -4,38 Kg, respectivamente)

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 7).

Un estudio de 24 semanas en 182 sujetos con diabetes empleando absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) para evaluar la composición corporal, demostró reducciones con dapagliflozina 10 mg más metformina en comparación con placebo más metformina, respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada por DEXA, más que pérdida de tejido magro o líquidos. El tratamiento con dapagliflozina más metformina produjo una disminución numérica del tejido adiposo visceral en comparación con el tratamiento con placebo y metformina en un subestudio con resonancia magnética.

Presión arterial

En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólicas con

respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas.

El tratamiento de combinación 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, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o una ARA en un estudio y un IECA o un ARA más 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 definido para pacientes con diabetes con una $TFG_e \geq 45$ a < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo ($p < 0,05$).

Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3ª ($TFG_e \geq 45$ a < 60 ml/min/1,73 m²)

La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes con diabetes con una $TFG_e \geq 45$ a < 60 ml/min/1,73 m² que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes con diabetes con una $TFG_e \geq 45$ a < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozina ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo ^b	-0,34*	
(95% IC)	(-0,53, -0,15)	
Peso corporal (Kg)		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial ^c	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo ^c	-1,43*	
(95% IC)	(-2,15, -0,69)	

^a Metformina o metformina hidrocloreuro fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

^b Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial.

^c Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial

* $p < 0,001$

Pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 9\%$

En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c $\geq 9,0\%$, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la

semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2,04% y 0,19% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Resultados cardiovasculares y renales

El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad \geq 55 años en hombres o \geq 60 años en mujeres y uno o más de dislipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida.

De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años.

La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% era mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante \leq 5 años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 Kg/m².

Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFG_e fue de 85,2 ml/min/1,73 m², el 7,4% de los pacientes tuvo una TFG_e <60 ml/min/1,73 m², y el 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [UACR] \geq 30 a \leq 300 mg/g, respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antidiabéticos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%).

Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa.

Acontecimientos adversos cardiovasculares graves

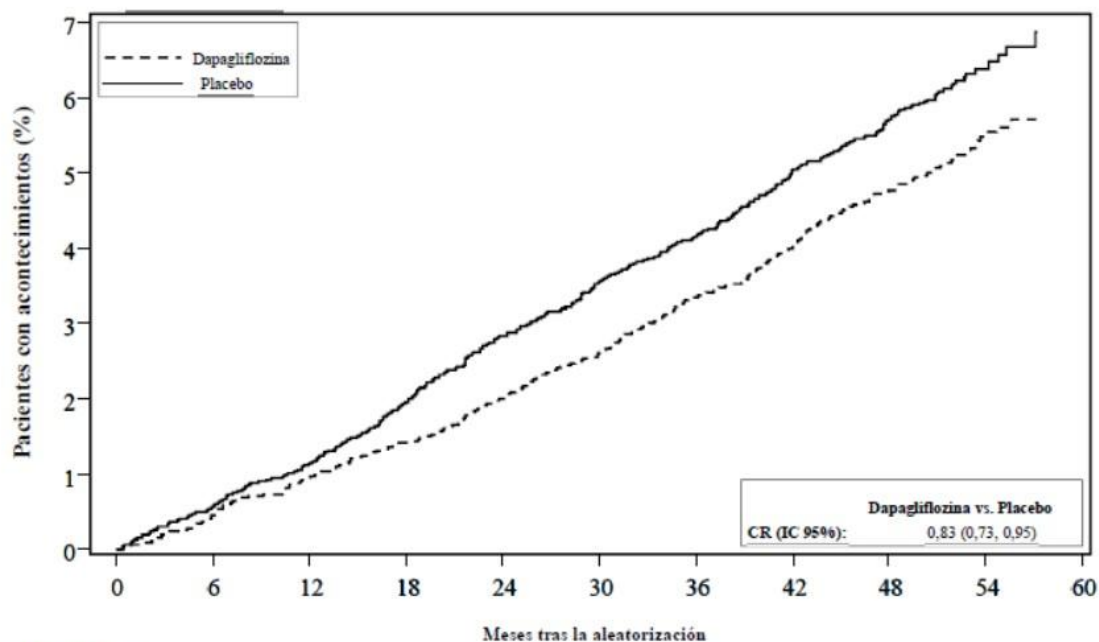
Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ($p < 0,001$ unilateral).

Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular

Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente al placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFG_e) y región.

Figura 1: Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular.

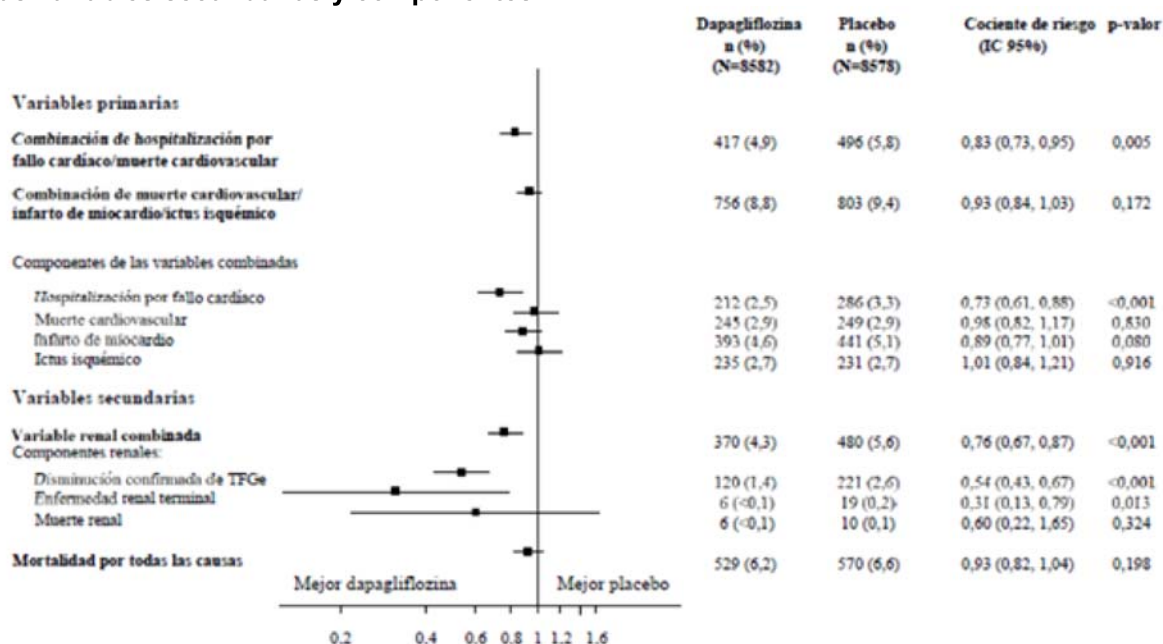


Pacientes en riesgo												
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626		
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573		

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.
CR=cociente de riesgo IC=intervalo de confianza.

Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE ($p=0,172$). La variable renal combinada y la mortalidad por cualquier causa, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado.

Figura 2: Efecto del tratamiento de variables primarias combinadas y sus componentes, y las variables secundarias y componentes



Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de $TFGe \geq 40\%$ a $TFGe < 60$ ml/min/1,73m² y/o enfermedad renal terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante de riñón, $TFGe$ confirmada < 15 ml/min/1,73m²) y/o muerte renal o cardiovascular.

Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suma al número de acontecimientos en la variable compuesta.

IC = Intervalo de confianza

Nefropatía

Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de $TFGe$, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de $TFGe$, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2).

El cociente de riesgo (CR) para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de $TFGe$, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo.

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

Insuficiencia cardíaca

Estudio DAPA-HF: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI $\leq 40\%$)

El estudio de dapagliflozina y Prevención de eventos adversos de Insuficiencia Cardíaca (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure [DAPA-HF, por sus siglas en inglés]) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado por placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$) para determinar el efecto de dapagliflozina comparado con placebo, cuando se añade a la terapia de tratamiento estándar, 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 seguidos durante una mediana de 18 meses. La edad media de la población del estudio fue de 66 años, el 77% eran hombres.

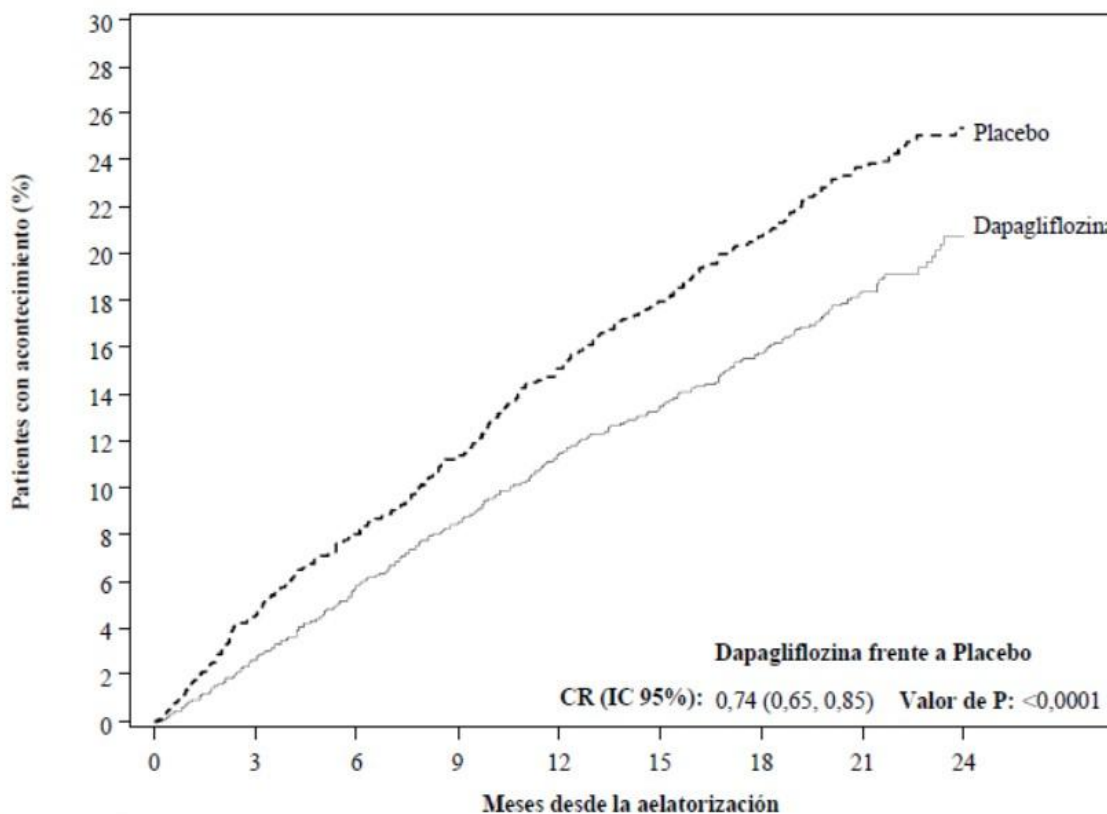
En condiciones basales, el 67,5% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, el 31,6% como clase III y el 0,9% como clase IV, la mediana de la FEVI fue del 32%, el 56% de las insuficiencias cardíacas fueron isquémicas, el 36% fueron no isquémicas y el 8%, de etiología desconocida. En cada grupo de tratamiento, el 42% de los pacientes tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes de cada grupo se clasificaron como pacientes con diabetes tipo 2 de acuerdo con una HbA1c $\geq 6,5\%$ en el reclutamiento y en la aleatorización. Los pacientes recibieron su tratamiento estándar; el 94% de los pacientes fueron tratados con IECA, ARA o neprilisina – inhibidor del receptor de angiotensina (IRA, 11%), el 96% con betabloqueante, el 71% con antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM), el 93% con diurético y el 26% tenía un dispositivo implantable (con función desfibriladora).

En el reclutamiento del estudio se incluyeron pacientes con $TFGe \geq 30$ ml/min/1,73 m². La media de la $TFGe$ fue de 66 ml/min/1,73 m², el 41% de los pacientes tenían una $TFGe$ inferior a 60 ml/min/1,73 m² y el 15% tenía una $TFGe < 45$ ml/min/1,73 m².

Muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesto por muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (CR 0,74 [IC del 95%; 0,65; 0,85], $p < 0,0001$). El efecto se observó de forma temprana y se mantuvo durante toda la duración del estudio (Figura 3).

Figura 3: tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca.



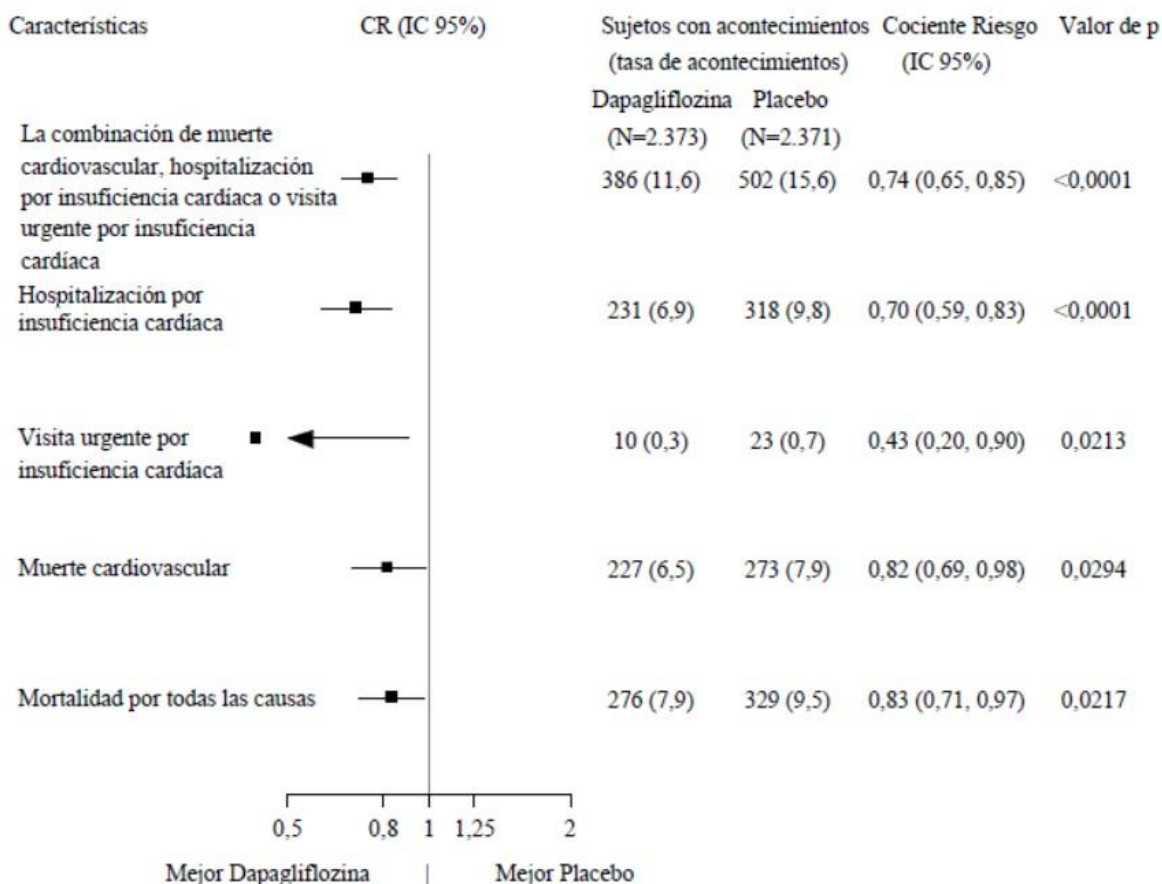
Pacientes en riesgo		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Dapagliflozina:	2.373	2.305	2.221	2.147	2.002	1.560	1.146	612	210	
Placebo:	2.371	2.258	2.163	2.075	1.917	1.478	1.096	593	210	

Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo, en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.

Los tres componentes de la variable compuesta primaria contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento (Figura 4). Hubo pocas visitas urgentes de insuficiencia cardíaca.

Figura 4: Efectos del tratamiento para la variable compuesta primaria, sus componentes y la mortalidad por cualquier

causa



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo, en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales).

El número de primeros acontecimientos para los componentes individuales es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no equivale al número de acontecimientos en la variable compuesta.

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

Los valores p de los componentes individuales y la mortalidad cualquier causa son nominales.

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

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes. Dapagliflozina redujo la variable primaria compuesta de la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con un CR de 0,75 (IC del 95%: 0,63 a 0,90) en pacientes con diabetes y 0,73 (IC del 95%: 0,60 a 0,88) en pacientes sin diabetes.

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina sobre placebo en la variable primaria también fue consistente en otros subgrupos clave, incluyendo la terapia para la insuficiencia cardíaca concomitante, la función renal (TFG_e), la edad, el género y la región.

Resultados comunicados por el paciente – síntomas de insuficiencia cardíaca

El efecto del tratamiento de dapagliflozina en los síntomas de insuficiencia cardíaca se evaluó mediante la puntuación del Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), que cuantifica la frecuencia y la gravedad de los síntomas de la

insuficiencia cardíaca incluidos fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. La puntuación fluctúa entre 0 y 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud.

El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadístico y clínicamente significativo sobre placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio en el estado inicial al mes 8 en la KCCQ-TSS, (CR 1,18 [95% CI 1,11, 1,26]; $p < 0.0001$). Tanto la frecuencia como la carga de los síntomas contribuyeron a los resultados. Se observó un beneficio tanto en la mejora de los síntomas de la insuficiencia cardíaca como en la prevención del deterioro de los síntomas de la insuficiencia cardíaca.

En los análisis de las respuestas, la proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa en el KCCQ-TSS desde el estado inicial a los 8 meses, definida como 5 puntos o más, fue mayor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. La proporción de pacientes con un deterioro clínicamente significativo, definido como 5 puntos o más, fue inferior para el grupo de tratamiento con dapagliflozina se mantuvieron cuando se aplicaron límites más restrictivos para lograr un cambio clínicamente significativo más grande (Tabla 10).

Tabla 9 Número y porcentaje de pacientes con mejoras y deterioros clínicamente significativos en la KCCQ-TSS a los 8 meses

Cambio desde el estado inicial a los 8 meses:	Dapagliflozina 10 mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062		
Mejora	n (%) mejora^b	n (%) mejora^b	Ratio de probabilidad^c (95% IC)	Valor p^f
≥ 5 puntos	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06;1,22)	0,0002
≥ 10 puntos	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 puntos	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Deterioro	n (%) deterioro^d	n (%) deterioro^d	Ratio de probabilidad^e (95% IC)	Valor p^f
≥ 5 puntos	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 puntos	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

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

^b Número de pacientes que habían observado una mejora de al menos 5,10 ó 15 puntos desde el estado inicial. Los pacientes que fallecieron antes del período de tiempo establecido se cuentan como no mejora.

^c Para mejora, un ratio de probabilidad > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

^d Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 ó 10 puntos desde la línea de base. Los pacientes que fallecieron antes del período de tiempo establecido se cuentan como deterioros.

^e Para obtener deterioro, un ratio de probabilidad < 1 favorece dapagliflozina 10 mg.

^f Los valores p son nominales.

Nefropatía

Hubo pocos acontecimientos de la variable compuesta renal (una disminución sostenida confirmada ≥ 50% de la TFG_e, ERT, o muerte renal); la incidencia fue del 1,2% en el grupo de dapagliflozina y del 1,6% en el grupo placebo.

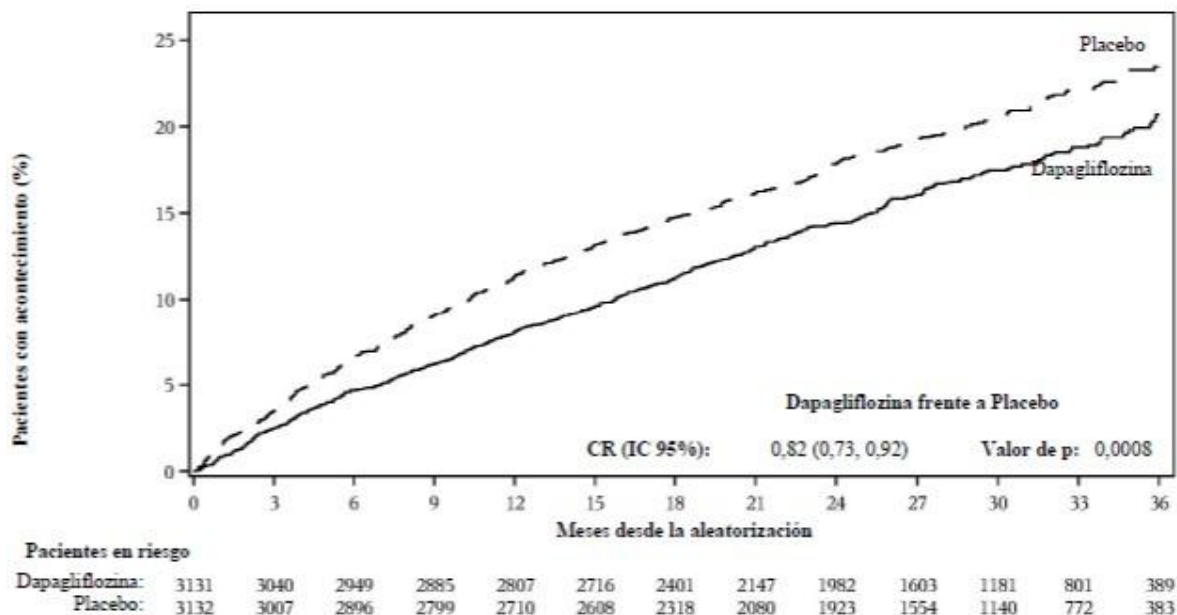
Estudio DELIVER: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo >40%

El estudio de Evaluación de Dapagliflozina para Mejorar las VIDAS de los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) [DELIVER, por sus siglas en inglés] fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de ≥ 40 años de edad con insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la NYHA) con FEVI $> 40\%$ y evidencia de cardiopatía estructural, para determinar el efecto de dapagliflozina comparado con el de placebo sobre la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

De 6.263 pacientes, 3.131 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 3.132 a placebo y seguidos durante una mediana de 28 meses. El estudio incluyó a 654 (10%) pacientes con insuficiencia cardíaca subaguda (definidos como aleatorizados durante la hospitalización por insuficiencia cardíaca o dentro de los 30 días posteriores al alta). La edad media de la población del estudio fue de 72 años y el 56% eran hombres.

En condiciones basales, el 75% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, el 24% como clase III y el 0,3% como clase IV. La mediana de FEVI fue del 54%, el 34% de los pacientes tenían FEVI $\leq 49\%$, el 36% tenían FEVI 50-59% y el 30% tenían FEVI $\geq 60\%$. En cada grupo de tratamiento, el 45% tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2. La terapia inicial incluía IECA/ARA/INRA (77%), betabloqueantes (83%), diuréticos (98%) y ARM (43%). La TFGe media fue de 61 ml/min/1,73 m², el 49% de los pacientes tenían TFGe < 60 ml/min/1,73 m², el 23% tenían TFGe < 45 ml/min/1,73 m² y el 3% tenían TFGe < 30 ml/min/1,73 m². Dapagliflozina fue superior a placebo en la reducción de la incidencia la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (CR 0,82 [IC del 95%: 0,73; 0,92]; $p=0,0008$) (Figura 5).

Figura 5: Tiempo hasta la primera aparición del compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca

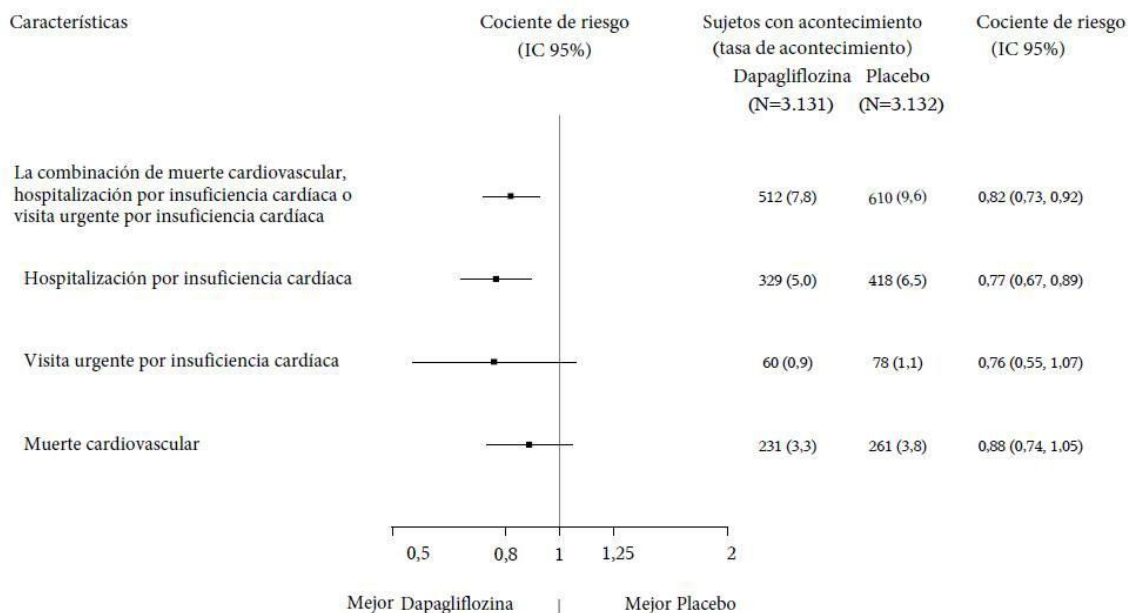


Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales).

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

La Figura 6 presenta la contribución de los tres componentes de la variable primaria compuesta al efecto del tratamiento.

Figura 6: Efectos del tratamiento para la variable primaria compuesta y sus componentes



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo, en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). El número de primeros acontecimientos para los componentes individuales es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no equivale al número de acontecimientos en la variable primaria compuesta.

Las tasas de acontecimientos se presentan como el número de sujetos con acontecimiento por 100 paciente-año de seguimiento.

La muerte cardiovascular, que aquí se presenta como un componente de la variable primaria, también se probó bajo el control de error Tipo 1 formal como variable secundaria.

Dapagliflozina fue superior a placebo en la reducción del número total de acontecimientos de insuficiencia cardíaca (definidos como primera hospitalización y hospitalizaciones recurrentes por insuficiencia cardíaca o visitas urgentes por insuficiencia cardíaca) y muerte cardiovascular; hubo 815 acontecimientos en el grupo de dapagliflozina frente a 1.057 acontecimientos en el grupo de placebo (Cociente de tasas 0,77 [IC del 95%: 0,67; 0,89]; $p=0,0003$).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina sobre el placebo en la variable primaria se observó en subgrupos de pacientes con FEVI $\leq 49\%$, 50–59% y $\geq 60\%$. Los efectos también fueron consistentes en otros subgrupos clave categorizados por, p.ej., edad, sexo, clase NYHA, nivel de NT-proBNP, estado subagudo y estado de diabetes mellitus tipo 2.

Resultados comunicados por el paciente - síntomas de insuficiencia cardíaca

El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadísticamente significativo sobre placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio en el mes 8 desde el estado inicial en el KCCQ-TSS (Win Ratio 1,11 [IC del 95%: 1,03, 1,21]; $p=0,0086$). Tanto la frecuencia de los síntomas como la carga de los síntomas contribuyeron a los resultados.

En los análisis de las respuestas, la proporción de pacientes que experimentaron un deterioro moderado (≥ 5 puntos) o grande (≥ 14 puntos) en el KCCQ-TSS a los 8 meses desde el estado inicial en fue menor en el grupo de tratamiento con dapagliflozina; el 24,1% de los pacientes con dapagliflozina frente al 29,1% con placebo experimentaron un deterioro moderado (ratio de probabilidad 0,78 [IC del 95% 0,64, 0,95]) y el 13,5% de los pacientes con dapagliflozina frente al 18,4% con placebo experimentaron un gran deterioro (ratio de probabilidad 0,70 [95% IC 0,55, 0,88]).

La proporción de pacientes con una mejoría pequeña a moderada (≥ 13 puntos) o una gran mejoría (≥ 17 puntos) no difirió entre los grupos de tratamiento.

Insuficiencia cardíaca en los estudios DAPA-HF y DELIVER

En un análisis combinado de DAPA-HF y DELIVER, el CR para dapagliflozina frente a placebo en la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca fue de 0,78 (IC del 95%: 0,72 a 0,85), $p < 0,0001$. El efecto del tratamiento fue constante en todo el rango de la FEVI, sin atenuación del efecto por la FEVI.

En un análisis agrupado a nivel de sujetos preespecificados de los estudios DAPA-HF y DELIVER, dapagliflozina en comparación con el placebo redujo el riesgo de muerte cardiovascular (CR 0,85 [IC del 95%: 0,75, 0,96], $p=0,0115$). Ambos estudios contribuyeron al efecto.

Enfermedad renal crónica

El Estudio para Evaluar el Efecto de Dapagliflozina sobre los Resultados Renales y Mortalidad Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (DAPA-CKD) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m² y albuminuria (CACo ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g) para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo, cuando se añade a un tratamiento convencional previo establecido, sobre la incidencia en la variable compuesta de una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal (ERT) (definida como una TFGe sostenida < 15 ml/min/1,73 m², tratamiento crónico de diálisis o recepción de un trasplante renal), muerte cardiovascular o renal.

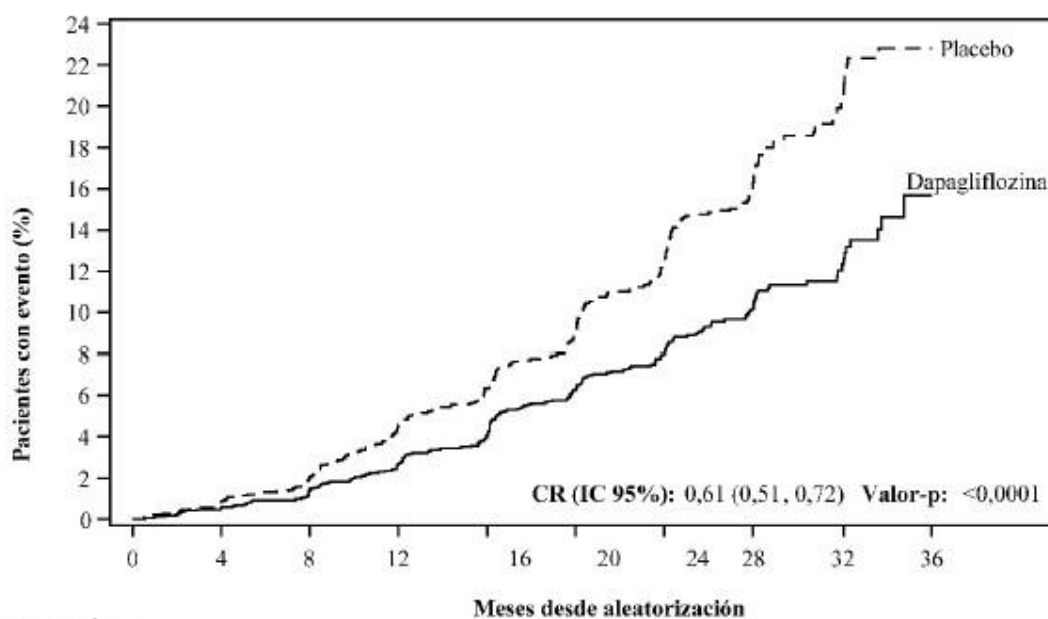
De 4.304 pacientes, 2.152 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.152 a placebo, y se les realizó un seguimiento durante una mediana de 28,5 meses. El tratamiento se mantuvo si la TFGe disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m² durante el estudio y podía ser continuado en casos en los que se necesitó diálisis.

La edad media de la población de estudio fue de 61,8 años, 66,9% eran hombres. En el momento inicial, la TFGe media fue de 43,1 ml/min/1,73 m² y la mediana del CACo fue 949,3 mg/g, el 44,1% de los pacientes presentaba una TFGe de 30 a < 45 ml/min/1,73 m² y el 14,5% presentaba una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². El 67,5% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes estaban con tratamiento convencional (SOC); el 97% de los pacientes fueron tratados con un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA).

El estudio se interrumpió de forma temprana por la eficacia demostrada antes del análisis programado de acuerdo con una recomendación del Comité de Monitorización de Datos independiente.

Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesta de una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal. De acuerdo a la gráfica Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera aparición de la variable primaria compuesta, el efecto del tratamiento fue evidente, comenzando a los 4 meses y manteniéndose hasta el final del estudio (Figura 7).

Figura 7: Tiempo hasta la primera aparición de la variable primaria compuesta de una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal



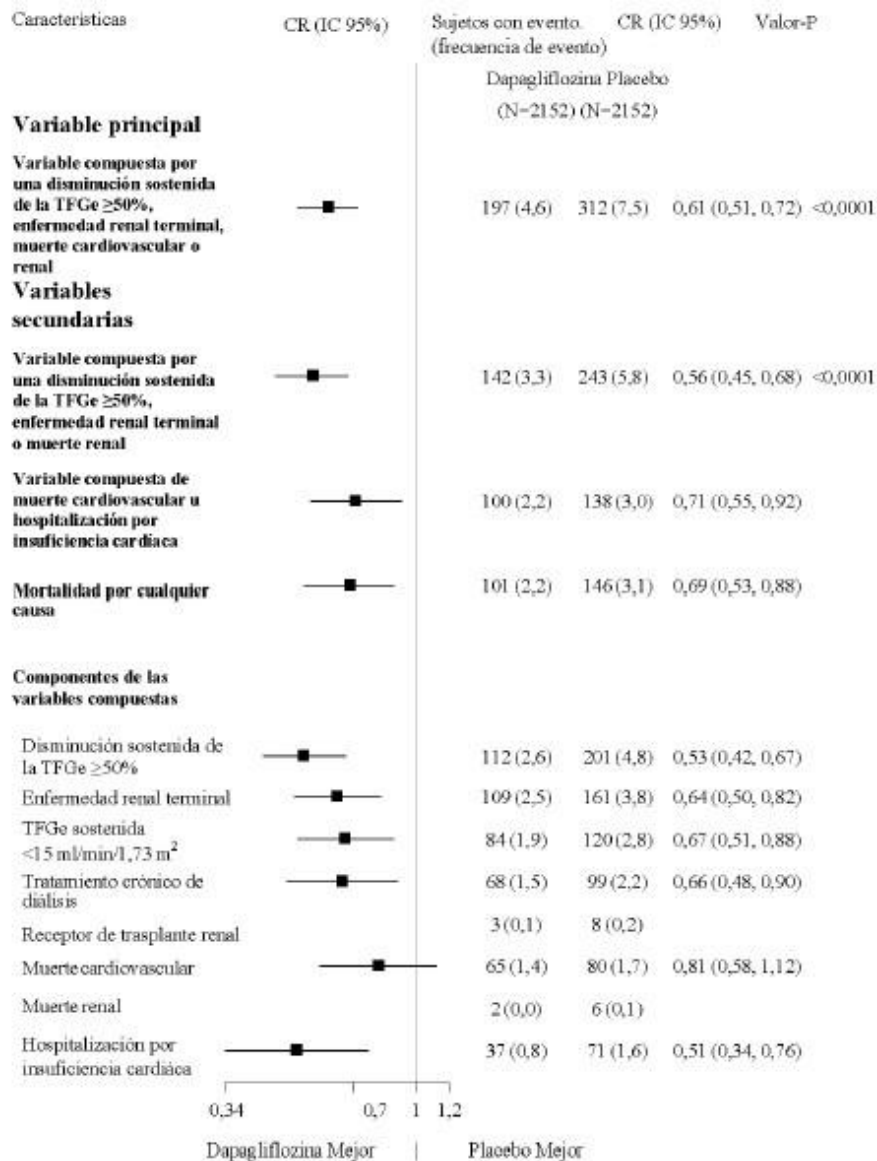
Pacientes en riesgo

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Dapagliflozina:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo

Cada uno de los cuatro componentes de la variable primaria compuesta contribuyó de forma individual al efecto del tratamiento. Dapagliflozina también redujo la incidencia de la variable compuesta por una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte renal, así como la variable compuesta por muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con dapagliflozina mejoró la supervivencia global en pacientes con enfermedad renal crónica con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa (Figura 8).

Figura 8: Efectos del tratamiento para las variables compuestas principal y secundarias, sus componentes individuales y la mortalidad por cualquier causa



El número de primeros eventos para los componentes individuales corresponde al número concreto de primeros eventos para cada componente y no equivale al número de eventos de la variable compuesta. La tasa de eventos se presenta como el número de sujetos con evento por 100 pacientes año de seguimiento.

Las estimaciones del coeficiente de riesgo no se presentan para subgrupos con menos de 15 eventos en total, combinando ambos brazos.

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina fue consistente en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus tipo 2. Dapagliflozina redujo la variable primaria compuesta de una disminución mantenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal con un CR de 0,64 (IC 95% 0,52, 0,79) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 0,50 (IC 95% 0,35, 0,72) en pacientes sin diabetes.

El beneficio del tratamiento de dapagliflozina con respecto a placebo en la variable primaria también fue consistente en todos los principales subgrupos, incluyendo la TFGe, la edad, el sexo y la región geográfica.

Diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en niños y adolescentes de 10-24 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, 39 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 33 a placebo, como tratamiento adicional a metformina, insulina o una combinación de metformina e insulina. En la aleatorización, el 74% de los pacientes eran < 18 años de edad. El cambio medio ajustado en HbA1c para dapagliflozina en relación con placebo desde el valor inicial hasta la semana 24 fue de -0,75% (95% IC -1,65, 0,15). En el grupo de edad < 18 años, el cambio medio ajustado en HbA1c para dapagliflozina en relación con placebo fue -0,59% (95% IC -1,66, 0,48). En el grupo de edad ≥ 18 años, el cambio medio desde el valor inicial en HbA1c fue de -1,52% en el grupo tratado con dapagliflozina (n=9) y 0,17% en el grupo tratado con placebo (n=6). La eficacia y seguridad fueron similares a las observadas en la población adulta tratada con dapagliflozina. La seguridad y tolerabilidad fueron confirmadas también en una extensión de seguridad del estudio de 28 semanas.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido la obligación de presentar los resultados de los estudios con dapagliflozina en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ver *Posología* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_T de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración con una comida rica en grasas redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de la dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el $T_{m\acute{a}x}$ en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en la AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, dapagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ($t_{1/2}$) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada por vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una



dosis de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

Linealidad

La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la dapagliflozina. El efecto de una función renal reducida sobre la exposición sistémica fue evaluado en un modelo farmacocinético de población. De forma consistente con resultados previos, el modelo predijo que el AUC era mayor en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con pacientes con función renal normal, y que no era significativamente diferente en pacientes con enfermedad renal crónica como sin diabetes mellitus tipo 2.

Insuficiencia hepática

En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

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

Sexo

Se ha calculado que el AUC_{ss} medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.

Raza

No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

Peso corporal

Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente



disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideran clínicamente significativas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

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

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

En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia (se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis ≥ 15 mg/Kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Diabetes mellitus tipo 2:

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



Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver *Interacciones con otros medicamentos* y *Reacciones adversas*).

Insuficiencia cardíaca

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

Enfermedad renal crónica

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

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

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 ml/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 si se necesita un control glucémico mayor. (ver *Advertencias y precauciones; Reacciones adversas; Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si esta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg cuando se indique (ver *Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas*)

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en niños de 10 años de edad o más (ver *Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

No se dispone de datos en niños menores de 10 años de edad.

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

Forma de administración

JALORESE® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Dapagliflozina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 (ver “Cetoacidosis diabética”



en Advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

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

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver *Posología y forma de administración, Propiedades farmacocinéticas y Propiedades farmacodinámicas*).

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Posología y Forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito y de los electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que esta se corrija (ver *Reacciones adversas*).

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

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

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva



funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo. Los inhibidores SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría "frecuente". Dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos postcomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver *Reacciones adversas*). se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perianal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir **JALORESE®** e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones en el tracto urinario

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver *Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas y propiedades farmacodinámicas*).

Insuficiencia cardíaca

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

Miocardiopatía infiltrativa

No se ha estudiado en pacientes con miocardiopatía infiltrativa.

Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Amputación de miembros inferiores

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



Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando **JALORESE®**, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver *Indicaciones*).

Insulina y secretagogos de la insulina

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

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1^{a9} (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CUP) 1^{a2}, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 O CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

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

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

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

Dapagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de dapagliflozina. Se debe remitir al paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

Los estudios de interacción en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de warfarina



medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el período de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestre del embarazo humano (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

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

Lactancia

Se desconoce si la dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver *Datos preclínicos de seguridad*) no se puede excluir el riesgo para los recién o lactantes. Dapagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **JALORESE**[®] sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza dapagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE, ver *Propiedades farmacodinámicas*), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.



Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Insuficiencia cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG_e ≥ 30 ml/min/1,73 m². En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40%

(DELIVER), se trató a 3.126 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 3.127 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG_e ≥ 25 ml/min/1,73 m².

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

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFG_e ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m², y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo] ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g). El tratamiento se continuaba si la TFG_e disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m².

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, ≥ 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≥ 1/100), raras (≥ 1/10.000, ≥ 1/1.000), muy raras (≤ 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 11. Reacciones adversas en estudios clínicos con placebo^a y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuente*	Poco frecuente**	Raros	Muy raros
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en	

				diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,l}	
<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 ^j			Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda*			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia**		Nefritis tubulointersticial
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito Vulvovaginal** Prurito genital**		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{*,b} Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *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 La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: poliuriuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito > 55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección *Advertencias y precauciones*.

^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activos 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 Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.



*Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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

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

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, 1 paciente ($< 0,1\%$) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 pacientes (0,1%) con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

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

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver *Advertencias y precauciones*).

En el estudio DECLARE, de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ($< 5\%$) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron



mayor incidencia de hipoglucemia (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104. Respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y el 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes en ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 6 (0,2%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7 (0,2%) en el grupo de placebo. Los acontecimientos graves de hipoglucemia solo se observaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

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

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/ antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARA II). En pacientes con valores iniciales de $TFG_e < 60$ ml/min/1,73m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían



depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFG_e inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos una depleción de volumen fue de 35 (1,1%) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

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

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

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

Infecciones del tracto urinario

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

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo.

Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2%) en el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a



interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. el. Descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones adversas se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) esta agrupación de reacciones se notificó en un 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron con un valor inicial de $eGFR \geq 30$ y < 60 ml/min/1,73 m² (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 $\leq 0,5$ mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

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

En los estudios DAPA-HF y DELIVER, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. En DAPA-HF, la disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m² para placebo. En DELIVER, la disminución de la TFGe media al mes fue de -3,7 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo. A los 24 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -4,2 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y -3,2 ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de -4,0 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8,6 ml/min/1,73 m² para placebo.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de dapagliflozina observado en un estudio clínico con niños de 10 años de edad o más con diabetes mellitus tipo 2 (ver *Propiedades farmacodinámicas*) fue similar al observado en los estudios en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.



SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° .
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]

GRANDOSO
SO Jorge
Luis

Digitally signed by
GRANDOSO Jorge Luis
DN: serialNumber=CUIL
20182339483, c=AR,
cn=GRANDOSO Jorge
Luis
Date: 2023.06.30
09:56:35 -03'00'

COLOMBO
O Rosana
Beatriz

Digitally signed by
COLOMBO Rosana
Beatriz
DN: cn=LIMERES Manuel
Rosana Beatriz,
serialNumber=CUIL
20047031932,
764712, c=AR,
cn=CULOMBO Rosana
Beatriz
Date: 2023.06.30
09:56:13 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

JALORESE®
DAPAGLIFLOZINA 10 mg

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

GRANDOSO
Jorge
Luis

Digitally signed by
GRANDOSO Jorge Luis
DN:
serialNumber=CUIL
20182339483, c=AR,
cn=GRANDOSO Jorge
Luis
Date: 2023.06.30
10:02:30 -03'00'

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by
COLOMBO Rosana
Beatriz
DN:
serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana
Beatriz
Date: 2023.06.30
10:11:31 -03'00'

10 de agosto de 2023

DISPOSICIÓN N° 5903

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59912

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000834-21-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DAPAGLIFLOZINA 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

674339



BARRITTA Maria
Ines
CUIL 27280575920

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 10 DE AGOSTO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 5903

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59912

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: IVAX ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: JALORESE

Nombre Genérico (IFA/s): DAPAGLIFLOZINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DAPAGLIFLOZINA 10 mg

Excipiente (s)

POLIVINILPIRROLIDONA RETICULADA 10 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 172,75 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 3,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,75 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA CD 50 mg NÚCLEO 1
TALCO 0,546 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 0,745 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 1,475 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,312 mg CUBIERTA 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,922 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 2 BLISTER DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHES CONTENIENDO 1 BLISTER DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHES CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHES CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHES CONTENIENDO 8 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHES CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 14, 56

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 18 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN S ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BK01

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2: JALORESE® está indicado en adultos y niños de 10 años de edad o más para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio - monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia. - En adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Para consultar los resultados de los estudios en relación a la combinación de terapias, efectos sobre el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas. (Ver Advertencias y precauciones, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacológicas). Insuficiencia cardíaca JALORESE® está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática. Enfermedad renal crónica JALORESE® está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000834-21-3



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

