

Zidap 5 / 10

Dapagliflozina 5 / 10 mg



Baliarda

Venta bajo receta médica.
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos
Via Oral

FORMULA

Zidap 5: Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato 6,15 mg) 5,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina (tipo 102), lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Zidap 10:

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato 12,3 mg) 5,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina (tipo 102), lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipoglucemiante. Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (Código ATC: A10BK01).

INDICACIONES:

Diabetes mellitus tipo 2: está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de los 10 años, en combinación con dieta y ejercicio:

- como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.

- concomitante con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Insuficiencia cardíaca: está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática. *Enfermedad renal crónica:* está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

Dapagliflozina es un inhibidor potente, selectivo y reversible del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2). El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones y es el principal transportador responsable de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la circulación.

En diabetes mellitus tipo 2, a pesar de una hiperglucemia, la glucosa filtrada continúa reabsorbiéndose a nivel renal. Por lo tanto, dapagliflozina actúa reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, favoreciendo así su excreción en orina, mejorando tanto la glucemia en ayunas como la glucemia postprandial. El efecto glucosúrico (excreción urinaria de la glucosa) se observa desde la primera dosis administrada y se mantiene a lo largo del tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por esta vía depende de la glucemia y de la TFG. Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. El efecto de dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina.

La excreción urinaria de glucosa inducida por dapagliflozina tiene como consecuencia pérdida calórica y disminución de peso. La inhibición del cotransportador de sodio-glucosa se acompaña de la reducción en la reabsorción de sodio y el aumento de la entrega del mismo al túbulo distal, reduciendo la presión intraglomerular. La combinación de esto con la diuresis osmótica lleva a una reducción de la sobrecarga de volumen, reducción de la presión sanguínea y disminución de la precarga y poscarga que puede resultar beneficioso tanto para el remodelado cardíaco y la función diastólica como para la preservación de la función renal. La acción de dapagliflozina es altamente selectiva sobre el transportador SGLT2, siendo 1400 veces más selectivo por SGLT2 respecto de SGLT1 (principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino).

FARMACODINAMIA

Luego de la administración de dapagliflozina, se observó aumento en la excreción de la glucosa en orina, tanto en individuos sanos como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Con una dosis de 10 mg/día de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas, se observó una excreción de glucosa en orina de 70 g/día. Hay indicios de que en estos pacientes la excreción sostenida de glucosa se mantuvo hasta por 2 años. Esta característica aumenta también el volumen de orina. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 este incremento se mantuvo hasta por 12 semanas y ascendió aproximadamente a 375 ml de orina/día.

Se observó también un aumento transitorio (durante 3 a 7 días) de la excreción urinaria de ácido úrico que se acompañó de una reducción mantenida de la concentración sérica del mismo. Durante el tratamiento con dapagliflozina, como monoterapia o en combinación con metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina o insulina, se observaron mejoras clínicamente significativas en los valores de la HbA1c en la semana 24, respecto del grupo control.

FARMACOCINETICA

Absorción: tras la administración oral de dapagliflozina en ayunas, la C_{max} se alcanza aproximadamente luego de 2 horas. En el rango terapéutico, tanto la C_{max} como el ABC aumentan proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta luego de una dosis de 10 mg es del 78%.

La administración de dapagliflozina conjuntamente con alimentos de alto contenido graso resultó en una disminución de la C_{max} de hasta un 50% y en una prolongación de t_{max} de aproximadamente una hora. No se observaron alteraciones en el ABC respecto de los valores del paciente en ayunas. Por lo tanto, estos cambios se consideran clínicamente no significativos.

La exposición a dapagliflozina se incrementó de manera proporcional al aumento de dosis en el intervalo de 0,1 a 500 mg. No se modificó la farmacocinética en el tiempo con la administración diaria repetida durante 24 semanas.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 91% y no se ve afectada en situaciones particulares (como insuficiencia renal, insuficiencia hepática). El volumen de distribución en el estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 L. *Metabolismo:* dapagliflozina es extensamente metabolizada a un metabolito inactivo, dapagliflozina 3-O-glucuronido, vía UGT1A9 (enzima presente en hígado y riñones). El metabolismo vía citocromo P450 representa la vía menos utilizada.

Eliminación: luego de una única dosis oral de 10 mg de dapagliflozina en individuos sanos, el 1/2 es de aproximadamente 12,9 horas. Dapagliflozina y los metabolitos relacionados son principalmente eliminados por vía renal. Luego de una dosis de 50 mg de ¹⁴C-dapagliflozina, 75% y 21% de la reactividad total se excreta en orina y heces, respectivamente. En orina, menos del 2% de la dosis se excreta sin metabolizar. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excreta como dapagliflozina intacta.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: en estado estacionario (20 mg/día, durante 7 días) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con insuficiencia renal leve, moderada o severa, las exposiciones a la droga han sido un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, en comparación a las observadas en pacientes 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; en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia renal leve, moderada o grave, se excretó 85, 52, 18 y 11 g de glucosa por día, respectivamente. Se desconoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición de dapagliflozina. El efecto de la función renal reducida sobre la exposición sistémica fue evaluado en un modelo farmacocinético, el mismo predijo que el ABC es mayor en pacientes con enfermedad renal crónica respecto de pacientes con función renal normal y que no había diferencia significativa en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes mellitus tipo 2.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la C_{max} y el ABC fueron 12% y 36% más altos, respectivamente, en comparación con individuos sanos tratados

con una dosis de 10 mg/día. Estas diferencias se consideran clínicamente no significativas. En pacientes con insuficiencia hepática severa, la C_{max} y el ABC fueron 40% y 67% más altos, respectivamente, en comparación con individuos sanos (véase PRECAUCIONES - *Poblaciones especiales*). *Pacientes pediátricos:* la farmacocinética y farmacodinamia (glucosuria) en niños de 10 a 17 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 fue similar a las observadas en pacientes adultos. *Edad, género, raza y peso corporal:* la edad, el sexo, la raza y el peso corporal no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de dapagliflozina.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

En pacientes con depleción de volumen, previo al inicio del tratamiento se debe corregir esta condición.

Diabetes mellitus tipo 2: la dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. Cuando dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, (como sulfonilurea), puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Insuficiencia cardíaca: la dosis recomendada es de 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. 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 hipoglucemiante adicional y un control glucémico mayor, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

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 ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg.

Pacientes de edad avanzada: 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 a partir de los 10 años de edad.

Modo de administración:

Los comprimidos deben tomarse una vez al día, en cualquier momento del día, con o fuera de las comidas. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a dapagliflozina (tales como antecedentes de

reacciones anafilácticas o angioedema) o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Dapagliflozina no está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

Cetoacidosis: en estudios clínicos, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina, se han reportado casos de cetoacidosis (incluyendo casos fatales y potencialmente fatales).

En estudios de postcomercialización, particularmente en pacientes con diabetes tipo 1, se observó que la presencia de cetoacidosis no fue identificada inmediatamente, debido a que los niveles de glucosa en sangre fueron más bajos que los esperados para el caso de una cetoacidosis (generalmente <250 mg/dl). Se debe evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética frente a síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencias inusuales, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Previo a iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a una cetoacidosis, incluyendo deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica, deshidratación grave o abuso de alcohol.

Se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina en pacientes que deban someterse a una intervención quirúrgica programada o se encuentren hospitalizados por enfermedades agudas graves. En estos casos se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en sangre. El tratamiento podrá reiniciarse solo cuando los factores de riesgo de cetoacidosis se hayan resuelto. En los estudios clínicos realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el grupo tratado con dapagliflozina reportó como evento adverso frecuente la cetoacidosis diabética. Dapagliflozina no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

En los casos en los que se sospeche o se diagnostique cetoacidosis diabética, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor de SGLT2 en aquellos pacientes que previamente desarrollaron cetoacidosis diabética con el mismo tratamiento a menos que se haya identificado otro factor desencadenante y esté resuelto. *Depleción de volumen:* dapagliflozina, por su mecanismo de acción, aumenta la diuresis pudiendo generar un ligero descenso de la presión arterial. Esto se puede observar de manera más pronunciada en pacientes con elevadas concentraciones de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en los pacientes tratados con antihipertensivos, con antecedentes de hipotensión o de edad avanzada donde el descenso de la presión arterial puede suponer un riesgo. En caso de enfermedades concomitantes que lleven a una depleción del volumen (como enfermedades gastrointestinales), se recomienda el monitoreo del mismo a través de la evaluación

clínica, medición de la presión arterial y pruebas de laboratorio (como hematócrito y electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina hasta la corrección del volumen.

Fascitis necrotizante perineal (Gangrena de Fournier): en estudios de postcomercialización en pacientes con diabetes mellitus, tratados con inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina, se han reportado casos de fascitis necrotizante perineal (infección necrotizante progresiva y potencialmente fatal) que han requerido de una intervención quirúrgica urgente.

Los pacientes tratados con dapagliflozina que presenten síntomas como dolor, sensibilidad, eritema, fiebre, malestar general o inflamación en la zona genital o perineal deben ser evaluados para detectar si existe una fascitis necrotizante perineal. En caso que esta se sospeche se debe instaurar inmediatamente un tratamiento con antibióticos de amplio espectro y de ser necesario, realizar un desbridamiento quirúrgico. Se debe suspender el tratamiento con dapagliflozina, reemplazarlo por un tratamiento alternativo y realizar un exhaustivo monitoreo de la glucosa sanguínea.

Amputación de miembros inferiores: en estudios clínicos con otros inhibidores de SGLT2, se han reportado casos de amputación de miembros inferiores (principalmente dedo del pie). Se desconoce si estos casos se encuentran asociados a todos los fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores de SGLT2. Se debe transmitir a los pacientes que es importante realizar cuidados rutinarios de los miembros inferiores.

Miocardopatía infiltrativa: no se dispone de información para el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con miocardopatía infiltrativa.

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. No se recomienda el uso en pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

PRECAUCIONES:

Infecciones del tracto urinario: la excreción urinaria de glucosa puede asociarse con un incremento del riesgo de infecciones del tracto urinario. Se recomienda la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la uresepsis.

Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas: la influencia de dapagliflozina sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza dapagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: no se cuenta con datos suficientes para el tratamiento de dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min por lo que no se recomienda su uso. La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende la función renal, y ésta se reduce en pacientes con una TFG < 45 ml/min. Se estima que la misma será inexistente en pacientes con insuficien-

cia renal grave. En estudios clínicos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min) los pacientes tratados con dapagliflozina presentaron en mayor proporción aumento de creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión respecto del placebo.

No hay experiencia clínica con dapagliflozina en el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria.

Insuficiencia hepática: existen datos limitados de estudios clínicos de pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina se encuentra incrementada en insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia cardíaca: la experiencia clínica con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA, es limitada.

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

Asimismo, es probable que estos pacientes presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos (como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)) que pueden provocar cambios en la función renal. Las recomendaciones con relación a la función renal en pacientes de edad avanzada, son las mismas que para los demás pacientes.

Pacientes pediátricos: no se dispone de información para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes menores de 10 años de edad. No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes menores de 18 años.

Embarazo: estudios en ratas revelaron una toxicidad de dapagliflozina en el riñón en desarrollo durante el período correspondiente al segundo y tercer trimestre de la gestación humana. No habiendo estudios sobre el uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas, no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

En caso de detección de embarazo, se debe suspender el tratamiento con dapagliflozina.

Lactancia: estudios en animales han demostrado que dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan por leche materna. Se desconoce si dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de dapagliflozina durante la lactancia.

Fertilidad: no se ha estudiado el efecto de dapagliflozina sobre la fertilidad en humanos. En animales (ratas macho y hembra) dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas.

Interacciones medicamentosas:

Diuréticos: dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa incrementando el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina: el tratamiento con insulina

o con secretagogos de insulina puede causar hipoglucemia. El uso de dapagliflozina en combinación con estos fármacos puede aumentar el riesgo de una hipoglucemia. Por lo tanto, en caso de una terapia concomitante, se puede requerir disminuir la dosis de insulina o del secretagogo.

Estudios in vitro: el metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuroconjugación mediada por la UDP-glucuronosiltransferasa 1A9.

En estudios *in vitro*, dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4; ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Se espera que dapagliflozina no altere el metabolismo de fármacos administrados concomitantemente que sean metabolizados por estas enzimas.

Efectos de otros fármacos sobre dapagliflozina: en estudios realizados en sujetos sanos se observa que la farmacocinética de dapagliflozina no se ve alterada por metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Se observó una disminución del 22% del ABC de dapagliflozina tras la coadministración con rifampicina sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis de dapagliflozina. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Luego de la administración conjunta de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9) se observó un incremento del 55% en la exposición sistémica de dapagliflozina sin efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis de dapagliflozina.

Efectos de dapagliflozina sobre otras drogas: dapagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y con ello disminuir sus niveles en sangre. Se recomienda el monitoreo de la concentración sérica de litio con mayor frecuencia luego del inicio del tratamiento y los cambios de dosis de dapagliflozina.

En estudios realizados en sujetos sanos se observa que 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), tampoco alteró los valores del RIN de pacientes tratados con warfarina. La administración conjunta de una dosis única de 20 mg de dapagliflozina y simvastatina resultó en un incremento del ABC del 31% y 19% respectivamente, sin tener consideraciones clínicas relevantes.

Prueba positiva de glucosa en orina: se recomienda no realizar el control de la glucemia mediante la prueba de glucosa en orina en pacientes bajo tratamiento con dapagliflozina, dado que ésta aumenta la excreción de glucosa en orina, pudiendo dar resultados positivos. Se recomienda utilizar métodos alternativos para el control de la glucemia.

Interferencia con el estudio de 1,5-anhidroglucitol: se recomienda no realizar el control de la glucemia mediante el ensayo de 1,5-anhidroglucitol en pacientes bajo tratamiento con dapagliflozina.

Se recomienda utilizar métodos alternativos para el control de la glucemia.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y de la experiencia postcomercialización. La aparición de estas reacciones no se relacionó con la dosis administrada.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se describen según la frecuencia y órganos/sistemas. 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).

Inmunológicas: Frecuentes: vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas. Infección del tracto urinario. Poco frecuentes: infección por hongos. *Muy raras:* fascitis necrosante del perineo.

Metabólicas: *Muy frecuentes:* hipoglucemia (asociado al tratamiento conjunto con insulina o sulfonilurea). *Poco frecuentes:* depleción del volumen, sed, disminución de peso. *Raras:* cetoacidosis diabética.

Neurológicas: Frecuentes: mareos.

Gastrointestinales: *Poco frecuentes:* estreñimiento, sequedad bucal.

Dermatológicas: Frecuentes: erupción. *Muy raras:* angioedema.

Musculoesqueléticas: Frecuentes: dolor de espalda.

Genitourinarias: Frecuentes: disuria, poliuria. *Poco frecuentes:* nicturia. *Muy raras:* nefritis tubulointersticial.

Reproductivas: *Poco frecuentes:* prurito genital.

Pruebas de laboratorio: Frecuentes: aumento del hematocrito, disminución del clearance renal de creatinina al inicio del tratamiento, dislipidemia. *Poco frecuentes:* aumento de creatinina al inicio del tratamiento, aumento de la urea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Depleción de volumen: en la totalidad de estudios de seguridad realizados se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (como deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y placebo respectivamente. Las reacciones adversas graves se dieron en menos del 0,2% de los sujetos repartidos de forma equilibrada entre el grupo tratado con dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia: la frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus. En pacientes tratados concomitantemente con dapagliflozina y sulfonilureas o insulina, se observó hipoglucemia más frecuentemente.

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas: de la totalidad de estudios clínicos realizados se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los pacientes que recibieron 10 mg de dapagliflozina y placebo respectivamente. En su mayoría, las infecciones fueron de leves a moderadas y respondieron a un ciclo inicial de tratamiento

convencional; rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Se observó mayor frecuencia en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo respectivamente) y los pacientes con antecedentes presentaron mayor probabilidad de infección recurrente.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier): se han notificado casos postcomercialización en pacientes tratados con inhibidores SGLT2 incluyendo dapagliflozina.

En un estudio clínico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (tiempo medio de tratamiento 48 meses) se reportaron 6 casos de gangrena de Fournier, 1 en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo placebo.

Cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus: en un estudio, se notificaron eventos de cetoacidosis diabética en 27 de los 8574 pacientes del grupo tratado con dapagliflozina y 12 de los 8569 pacientes del grupo placebo. Los eventos se distribuyeron uniformemente durante el período del estudio. De los 27 pacientes que notificaron cetoacidosis diabética en el grupo tratado con dapagliflozina, 22 tenían tratamiento conjunto con insulina. Los factores desencadenantes fueron los esperados en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Infecciones del tracto urinario: de la totalidad de estudios clínicos de seguridad realizados se notificó más frecuentemente infección del tracto urinario en el grupo tratado con dapagliflozina respecto de placebo (4,7% frente al 3,5% respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas y respondieron al tratamiento convencional. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes con mayor probabilidad de infección recurrente.

De laboratorio:

Aumento de la creatinina en sangre: para evaluar este evento se agruparon las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina (incluyendo descenso del clearance de creatinina, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). De la totalidad de estudios clínicos de seguridad realizados, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina y placebo respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y 0,8% de los pacientes tratados con dapagliflozina y placebo respectivamente.

Aumento del hematocrito: en pacientes tratados con dapagliflozina, se ha observado un aumento del hematocrito. Por lo tanto, se aconseja tener precaución en pacientes que presenten un hematocrito elevado.

Dislipidemia: el porcentaje de cambio desde el valor inicial para los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina frente a placebo fue, respectivamente, 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%.

SOBREDOSIFICACION:

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis

únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada). En estos casos se presentó glucosa detectable en orina durante el período de tiempo relacionado con la dosis sin notificación de eventos como deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo.

En estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día durante 2 semanas en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que en el grupo placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Se presentaron los siguientes eventos adversos con igual incidencia que en el grupo placebo: hipotensión o deshidratación. No hubo alteraciones clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio.


En caso de sobredosificación, se deben instaurar las medidas de soporte según la clínica del paciente. La eliminación de dapagliflozina vía diálisis no ha sido estudiada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800.

PRESENTACION:


Zidap 5:

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

 Comprimidos con forma de letra "D", color amarillo, codificados en una cara con la inscripción "5" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Zidap 10:

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

 Comprimidos con forma de letra "D", color amarillo, codificados en una cara con la inscripción "10" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Manténgase los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Elaborado por Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.
Tacuary N° 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.
Tel: 595 21 492032. Regente: Q.F. Andrea J. Paciello Reg. Prof. 4.637.
Venta autorizada por DINAVISA
Zidap 5: R.S. N° xxxx
Zidap 10: R.S. N° xxxx

Última revisión: Febrero 2024

 **Baliarda S.A.**
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

