

DPG Dapagliflozina 10 mg

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Medidas: 175 x 650 mm
Color: Negro
Material: Papel Celulosa 57 gr.

Sentido de la fibra: Indistinto.
Doblado: en 4 horizontal medida final doblado 41 x 175mm

PRM-DPG-01

DPG

DAPAGLIFLOZINA 10 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:
Dapagliflozina (como dapagliflozina propanolol monohidrato) * 10,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 171,45 mg; Lactosa anhidra 50,00 mg; Croscopolona 10,00 mg; Dóxido de silico coloidal 3,75 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Cubierta: Alcool polivinílico 3,20 mg; Dóxido de titanio 2,00 mg; Polifenilcolico 4000 1,84 mg; Talco 1,20 mg.
*Equivalentes a 12,30 mg de Dapagliflozina Propanolol monohidrato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Diabetes mellitus tipo 2:

DPG está indicado para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2, como complemento de la dieta y el ejercicio.
En Monoterapia cuando la metformina se considera inadecuada debido a la intolerancia.
Además de otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
Insuficiencia cardíaca:
DPG está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con reducción de la fracción de eyección.

Enfermedad renal crónica:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOCOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción

Dapagliflozina es un inhibidor extrarenal potente (K_i 0,55 nM), selectivo y reversible del cotransportador 2 de sodio – glucosa (SGLT2).

La inhibición de SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el lóbulo renal proximal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a excreción de glucosa y diuresis osmótica. Por tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al lóbulo distal que se cree que aumenta la reabsorción tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, reducción de la presión arterial y menor precarga y poscarga, lo que puede tener efectos beneficiosos sobre la remodelación cardíaca y preservar la función renal. Otros efectos incluyen un aumento del hematocrito y una reducción del peso corporal. Los beneficios cardíacos y renales de dapagliflozina no dependen únicamente del efecto hipoglucémico y no se limitan a los pacientes con diabetes, tal como fue demostrado en los estudios publicados de DAPA-HF y DAPA-CKD.

Dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y promoviendo su excreción en la orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa desde la administración de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el período de tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la TFG. Así, en sujetos con glucosa normal y/o baja TFG, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia ya que la cantidad de glucosa filtrada es pequeña y puede reabsorberse por los transportadores SGLT1 y SGLT2 desbloqueados. El efecto de dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos publicados de dapagliflozina se ha observado que la función de las células beta evaluada con el modelo de homeostasis (HOMA-células beta) mejora con el tiempo.

El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones, dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la glucosa a los tejidos periféricos, y su efecto en el SGLT2 es muy selectivo, siendo más de 1400 veces mayor que su efecto en el SGLT1, que es el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

Efectos farmacodinámicos

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

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

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de manera transitoria (entre 3 y 7 días) y se acompañó de una reducción de la concentración sérica de ácido úrico. Después de 24 semanas, las disminuciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fluctuaron entre -48,3 y -18,3 micromoles/litro (entre -0,87 mg/dl y -0,33 mg/dl). Durante el período de extensión, las reducciones de HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (variación media ajustada frente al valor inicial de -0,61% con 10 mg de dapagliflozina y de -0,17% con el placebo).

Eficacia y seguridad clínica

Diabetes mellitus tipo 2:

Dapagliflozina mejoró el control glucémico y la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y renal son parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

Peso corporal

Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glibenclámic, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas.

Presión Arterial

En estudios clínicos publicados controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg adyuvante en la presión arterial sistólica 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.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y enalapril de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la semana 26 (4,3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1,8 mmHg, p < 0,05) y enalapril de liberación prolongada sola (-1,2 mmHg, p < 0,01).

Enfermedad renal crónica:

El tratamiento con dapagliflozina mejoró la supervivencia global en pacientes con enfermedad renal crónica con reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (HR [IC del 95%]: 0,53 [0,38, 0,74], p < 0,0005).

El efecto del tratamiento con dapagliflozina fue consistente en pacientes con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes mellitus. El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo en el criterio de valoración primario también fue consistente en otros subgrupos clave, incluidos los niveles de TFG y RAC, edad, sexo y región.

El tratamiento con dapagliflozina condujo a una mayor reducción de la albuminuria. El efecto se observó tan pronto como a los 14 días y se mantuvo durante todo el estudio. A los 36 meses, el porcentaje promedio ajustado del cambio desde el inicio del 41% en pacientes tratados con dapagliflozina y del 20% en pacientes tratados con placebo, con una diferencia entre los grupos de tratamiento del -26,3% [IC del 95% -38,8, -14,0], p nominal < 0,0001).

La incidencia de duplicación de la creatinina sérica durante el estudio también presentó una evaluación del empoderamiento agudo de la función renal, se redujo en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo (HR [IC del 95%:0,48, 0,94], p nominal = 0,0187).

Hubo menos pacientes con eventos adversos renales en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo, 144 (6,7%) y 169 (7,9%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Dapagliflozina se une aproximadamente un 91% a las proteínas. La unión a las proteínas no es una vía afectada por distintos estados patológicos (por ejemplo, disfunción renal o hepática). El volumen de distribución medio de dapagliflozina fue de 118 litros en el estado de equilibrio.

Biotransformación

Dapagliflozina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar básicamente a la formación del metabolito inactivo 3-O-glucuronido de dapagliflozina. Ni el 3-O- glucuronido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen en los efectos hipoglucémicos. La formación del 3-O-glucuronido de dapagliflozina y del 20% en pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado de equilibrio dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal o con disfunción renal leve, moderada o grave excretaron 85, 19 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. Se desconocen los efectos de las hemodiluciones en la excreción de dapagliflozina. De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios publicados, el modelo predijo que el ABC era mayor en pacientes con enfermedad renal en comparación con pacientes con función renal normal, y no fue significativamente diferente en pacientes con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Población pediátrica

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

Sexo

Se estima que el ABC es media de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en hombres.

Raza

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

Peso corporal

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

Riesgos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fecundidad, no revelan ningún riesgo especial para el ser humano. Dapagliflozina no produjo tumores ni en ratones ni en ratas con ninguna de las dosis examinadas en los estudios de 26 días de duración sobre el poder carcinogénico.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes en el que dapagliflozina se administró directamente desde el día postnatal 21 hasta el día postnatal 90, no se observaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; con la dosis más baja examinada, las exposiciones de las crías fueron 3 a 15 veces la dosis máxima recomendada para el ser humano.

Estos hallazgos se acompañaron de aumentos del peso de los riñones y de hipofaríngea renal macroscópica, en función de, con todas las niveles de dosis examinados. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no fueron totalmente reversibles durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y postnatal también se administró dapagliflozina a ratas hembras desde el día 8 hasta el día 21 de la gestación y las crías fueron excretadas indirectamente in utero y a través de la lactancia. (Se llevó a cabo un estudio satélite para evaluar la excreción de dapagliflozina en la leche y la exposición de las crías).

Se observó un aumento de la incidencia o intensidad de dilataciones pélvicas renales en la progenie adulta de las ratas tratadas, aunque sólo con la dosis máxima examinada (las exposiciones asociadas de las madres y de las crías fueron, respectivamente, de 1415 y 157 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada). Los demás efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías en función de la dosis, pero solamente con dosis ≥ 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías 2 a 20 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada).

La toxicidad materna, que se observó únicamente con la máxima dosis examinada, se limitó a reducciones pasajeras del peso corporal y del consumo de alimentos al principio del tratamiento. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo, que corresponde a la dosis más baja examinada, se asoció con una exposición sistémica de las madres de aproximadamente 10 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los períodos de organogénesis más importantes de cada especie. En conejos no se observaron efectos tóxicos ni en las madres ni en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas; la dosis máxima examinada produjo una exposición sistémica de aproximadamente 119 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embrionales ni teratogénicos con exposiciones de hasta 1441 veces la exposición correspondiente a la dosis máxima recomendada.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Diabetes tipo 2:

Se recomienda la dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día. Cuando dapagliflozina se administre con insulina o con un secretagogo de insulina, por ejemplo, una sulfonilurea, puede administrarse una dosis menor de insulina o del secretagogo para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Insuficiencia cardíaca

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

En el estudio DAPA-HF, dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca.

Enfermedad renal crónica

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

En el estudio DAPA-CKD, dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la enfermedad renal crónica.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG <15 ml/min/1,73m². En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucémica de dapagliflozina se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min/1,73 m² y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En un estudio publicado, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min/1,73 m²), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fístulo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Es escasa la experiencia adquirida en estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. La exposición a dapagliflozina es mayor en los pacientes con disfunción hepática grave.

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

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

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

En caso de elecciones intercurrentes que pueden provocar una depleción de volumen (p. Ej., Enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del volumen (p. Ej., Examen físico, mediciones de la presión arterial, pruebas de laboratorio que incluyen hematocrito y electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollan depleción de volumen hasta que se corrija.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) deben usarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de CAD. Los pacientes que pueden estar en

mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con un bajo reserva de función de células beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptico C bajo o diabetes autinoma letal en adultos (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación severa; pacientes que se administran dosis de insulina reducida y pacientes con mayores requerimientos de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol.

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

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

En pacientes donde se sospecha o diagnóstica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina. Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda el monitoreo de cetonas en estos pacientes. Se preferirá la medición de cetonas en sangre frente a orina. En otros casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

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

En pacientes donde se sospecha o se diagnóstica CAD, se debe suspender el tratamiento con dapagliflozina inmediatamente. No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Diabetes mellitus tipo 1

Se reportaron casos frecuentes de cetoacidosis diabética durante estudios de diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina. Dapagliflozina no debe ser empleada para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

Fascitis necrotizante perineal (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de sexo femenino y masculino que toman inhibidores de SGLT2. Este es un evento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan una combinación de síntomas de dolor, sensibilidad, eritema o inflamación en el área genital o perineal, con febre o malestar. Tenga en cuenta que la infección urinaria o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrotizante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe suspender la administración de DPG y debe instaurarse de recibir un tratamiento inmediato (incluyendo antibióticos y el desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

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

Insuficiencia cardíaca

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

Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presenten albuminuria. No se ha estudiado dapagliflozina para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis con brotes (nefritis lúpica o vasculitis asociadas a ANCA), requerimientos actuales o recientes de diálisis, inmunosupresores u otra terapia renal inmunomoduladora, o en pacientes que reciben un trasplante de órgano.

Ampuclaciones de miembros inferiores

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

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, en los pacientes que estén tomando DPG, se detectará la presencia de glucosa en la orina.

Lactosa

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacodinámicas

Duración

Dapagliflozina podría potenciar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos de asa y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con dapagliflozina, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para limitar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina consiste básicamente en glucuronización dependiente de la UDP glucuroniltransferasa 1A9 (UGT1A9). En estudios publicados in vitro, dapagliflozina no interactúa con las sulfonilureas, sitagliptina, glibenclámic, glibenclámic, hidroclorotiazida, bumetánida, digoxina (sustrato de la glicoproteína P) y warfarina (S-warfarina, sustrato de la CYP2C9); dapagliflozina tampoco afectó el efecto anticoagulante de la warfarina medido por el índice normalizado internacional (INR). La coadministración de una dosis única de dapagliflozina de 20 mg y de simvastatina (un sustrato de CYP3A4) elevó un 10% el INR de la simvastatina y un 11% el ABC del ácido de simvastatina. Se considera que la elevación de las exposiciones a la simvastatina y al ácido de simvastatina carece de importancia clínica.

Efectos de otros fármacos en dapagliflozina

En estudios publicados in vivo, dapagliflozina no interactúa con voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, indican que los siguientes fármacos no alteran la farmacocinética de dapagliflozina: metformina, pioglitazón, glibenclámic, glibenclámic, glibenclámic, hidroclorotiazida, bumetánida, valsartán y simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con la rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas que metabolizan medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a dapagliflozina (ABC), aunque no se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis. No se anticipa ningún efecto de importancia clínica con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

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

Efectos de otros fármacos en dapagliflozina

En estudios publicados in vivo, dapagliflozina no interactúa con voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, indican que los siguientes fármacos no alteran la farmacocinética de dapagliflozina: metformina, pioglitazón, glibenclámic, glibenclámic, hidroclorotiazida, bumetánida, valsartán y simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con la rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas que metabolizan medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a dapagliflozina (ABC), aunque no se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis. No se anticipa ningún efecto de importancia clínica con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

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

Efecto de dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios publicados de interacciones realizadas en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazón, sitagliptina, glibenclámic, hidroclorotiazida, bumetánida, valsartán, digoxina (sustrato de la glicoproteína P) y warfarina (S-warfarina, sustrato de la CYP2C9); dapagliflozina tampoco afectó el efecto anticoagulante de la warfarina medido por el índice normalizado internacional (INR). La coadministración de una dosis única de dapagliflozina de 20 mg y de simvastatina (un sustrato de CYP3A4) elevó un 10% el INR de la simvastatina y un 11% el ABC del ácido de simvastatina. Se considera que la elevación de las exposiciones a la simvastatina y al ácido de simvastatina carece de importancia clínica.

Interferencia con el ensayo de 1,5-α-hidroxiglucol (1,5-AH)

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

Doblação pediátrica