



# DIGOX<sup>®</sup>

## DAPAGLIFLOZINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
VIA DE ADMINISTRACION: ORAL

### FÓRMULA:

**DIGOX 5:** Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato equiv. a Dapagliflozina base.....5 mg  
Excipientes.....c.s.

**DIGOX 10:** Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato equiv. a Dapagliflozina base.....10 mg  
Excipientes.....c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), código ATC: A10BK01. Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente de SGLT2.

La inhibición del 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 aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco y en la preservación de la función renal. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal.

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

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

**Absorción:** La dapagliflozina se absorbe bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>), se alcanzan en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. 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 reduce la C<sub>máx</sub> de la dapagliflozina hasta un 50% y prolonga el T<sub>máx</sub> en 1 hora aproximadamente, pero no influye en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se considera que estos cambios no son clínicamente significativos. Por lo tanto, dapagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

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

**Biotransformación:** La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucuronido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucuronido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucuronido 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<sub>1/2</sub>) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. 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 [<sup>14</sup>C] 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.

### INDICACIONES:

Está indicado en adultos y niños de 10 años 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.

En adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida y para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Diabetes mellitus tipo 1. Embarazo y lactancia.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

**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.

**Insuficiencia hepática:** Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión:** Debido a su mecanismo de acción, la dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial. 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 hematócrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

**Cetoacidosis diabética:** Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis. Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales y 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, vómito, 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 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.

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 del 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 claro que lo desencadenara y se haya resuelto.

**Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier):** Se han notificado casos en pacientes de ambos sexos. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se caracteriza por una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general; se debe acudir al médico en caso de presentarse estos síntomas. Una infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

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

**Edad avanzada (≥ 65 años):** Estos pacientes 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.

**Insuficiencia cardíaca:** Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

**Enfermedad renal crónica:** No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presenten 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 dapagliflozina, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

**Advertencia sobre Excipientes:** 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.

**Uso en embarazo y lactancia:** Cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con dapagliflozina. No debe utilizarse durante la lactancia.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de la dapagliflozina 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 este medicamento en combinación con una sulfonilurea o insulina y que el mareo es una reacción adversa observada con dapagliflozina.

## POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Vía: Oral.

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.

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.

Dosis olvidada: Si se olvida una dosis, se debe administrar en cuanto el paciente lo recuerde, dentro de las siguientes 12 horas de la dosis olvidada. Si no es el caso, la dosis se debe saltar y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No se debe tomar una dosis doble en un mismo 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 inferior a 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.

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.

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 o más. No se dispone de datos en niños menores de 10 años. 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.

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

## INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

· Interacciones farmacodinámicas:

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

Insulina y secretagogos de la insulina (sulfonilureas): Estos medicamentos provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

· Interacciones farmacocinéticas:

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronocjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, 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 administran simultáneamente y que 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:

Los estudios de interacción realizados 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 la 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.

## REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas reportadas según la frecuencia se describen a continuación:

Muy frecuentes: Hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilurea o insulina).

Frecuentes: Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas. Infección del tracto urinario. Mareos. Erupción cutánea. Dolor de

espalda. Disuria. Poliuria. Aumento del hematocrito. Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial. Dislipidemia.

Poco frecuentes: Infección por hongos. Depleción del volumen. Sed. Estreñimiento. Sequedad de boca. Nicturia. Prurito vulvovaginal. Prurito genital. Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial. Aumento de la urea sanguínea. Disminución de peso.

Raros: Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2).

Muy raros: Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier). Angioedema.

#### **SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):**

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 la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente.

#### **RECOMENDACIÓN:**

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más Cercano, o al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. 204 800. Asunción – Paraguay.

#### **PRESENTACIÓN:**

DIGOX 5: Caja x 30 comprimidos recubiertos.

DIGOX 10: Caja x 30 comprimidos recubiertos.

Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.

#### **VENTA BAJO RECETA**

Elaborado por: Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S. A. – Acceso Norte  
Planta Industrial: Vía Férrea esq. Cándido Vasconellos. Asunción – Paraguay.

Director Técnico: Farm. Jaime Cristoful. Reg. Prof. N° 2.719

SCAVONE HNOS. S. A. – División PHARMETICA

Director Técnico: Q. F. Amilcar Sena. Reg. Prof. N° 4.885

Santa Ana N° 431 c/ Avda. España. Asunción - Paraguay

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.