

DAPOSAR[®]

Dapagliflozina

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DAPOSAR[®]

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

DAPAGLIFLOZINA

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Tableta.

Fórmula:

Cada tableta contiene:

Dapagliflozina	10 mg
Excipiente cbp	1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

DAPOSAR[®] está indicado en monoterapia para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como complemento a la dieta y el ejercicio, cuando no se considere adecuado el uso de metformina debido a intolerancia.

DAPOSAR[®] está indicado como terapia complementaria para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea (con o sin metformina), un inhibidor de DDP4 (con o sin metformina) o insulina (sola o en combinación con hasta dos antidiabéticos orales), cuando la terapia existente junto con la dieta y ejercicio no proporcionan un control glucémico adecuado.

DAPOSAR[®] está indicado como terapia de combinación inicial con metformina, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando es apropiada la terapia dual de dapagliflozina y metformina, como complemento a la dieta y el ejercicio.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

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.

Absorción

La dapagliflozina se absorbe bien y con rapidez después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. Los valores de C_{máx} y

exposición sistémica a dapagliflozina (ABC) se incrementaron en forma proporcional al incremento en la dosis de dapagliflozina. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina, después de la administración de una dosis de 10 mg, es de 78%. Los alimentos tuvieron un efecto relativamente modesto en la farmacocinética de dapagliflozina en sujetos sanos. La administración con una comida rica en grasas disminuyó la C_{máx} de dapagliflozina en hasta 50% y prolongó el T_{máx} en aproximadamente 1 hora, pero no alteró el ABC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, la 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 L.

Metabolismo

La dapagliflozina se metaboliza en forma extensa 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 medida por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por CYP es una vía de eliminación secundaria en humanos. La dapagliflozina consta de un enlace glucosídico, lo que significa que el componente aglicona está unido a la glucosa mediante un enlace carbono-carbono, lo que le confiere estabilidad contra enzimas glucosidasas. La vida media terminal plasmática ($t_{1/2}$) para dapagliflozina es de 12.9 horas después de una dosis oral única de 10 mg en sujetos sanos. La dapagliflozina 3-O-glucurónido representó 61% de una dosis de 50 mg de (14C)-dapagliflozina, siendo el componente predominante relacionado con el fármaco en el plasma humano que representa 42% (basado en el ABC [0-12 h]) de la radiactividad plasmática total, similar a la contribución de 39% del fármaco original. Basado en el ABC, ningún otro metabolito representó >5% de la radiactividad plasmática total en cualquier tiempo medido.

Eliminación

La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria, de la cual menos del 2% es dapagliflozina intacta. Después de la administración de una dosis de 50 mg de (14C)-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en la orina y el 21% en las heces. En heces, aproximadamente 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

Poblaciones especiales

No se recomiendan ajustes de dosis con base en análisis farmacocinéticos para insuficiencia renal leve, insuficiencia hepática leve, moderada y severa, edad, género, raza y peso corporal.

Insuficiencia renal: La dapagliflozina no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] persistente <45 mL/min/1.73 m² o depuración de creatinina [DepCr] persistente <60 mL/min). En estado estacionario (dapagliflozina 20 mg una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada y severa (determinado por depuración de iohexol), tuvieron exposiciones sistémicas promedio de dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. Con 20 mg de dapagliflozina una vez al día, la exposición sistémica más alta a dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal, no resultó en una depuración renal más elevada de glucosa o excreción de glucosa en 24 horas. La depuración renal de glucosa y la excreción de glucosa de 24 horas fue inferior en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa en comparación

con pacientes con insuficiencia renal normal y leve. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas fue altamente dependiente de la función renal, 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día se excretaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia renal leve, moderada o severa, respectivamente. No hubo diferencias en la unión a proteínas de dapagliflozina entre los grupos de insuficiencia renal o en comparación con sujetos sanos. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a dapagliflozina.

Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC promedio de dapagliflozina fue hasta de 12 y 36% superiores, respectivamente, en comparación con los sujetos control sanos. Estas diferencias no se consideraron clínicamente importantes y no se propone ajuste de dosis a partir de la dosis usual propuesta de 10 mg una vez al día de dapagliflozina para estas poblaciones. En los pacientes con insuficiencia hepática severa (clase Child-Pugh C), la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC promedio de dapagliflozina fueron de hasta 40% y 67% superiores, que en los sujetos control sanos, respectivamente. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa. Sin embargo, el riesgo-beneficio del uso de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática severa, se debería valorar en forma individual puesto que la seguridad y eficacia de dapagliflozina no se ha estudiado específicamente en esta población.

Edad avanzada: No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición 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 sobre la exposición en pacientes mayores de 70 años de edad.

Pacientes pediátricos y adolescentes: No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica y adolescente.

Sexo: No se recomienda ajuste de dosis para dapagliflozina a partir de la dosis de 10 mg una vez al día con base en el género. El ABC promedio de dapagliflozina en mujeres (n = 619) se estima 22% más elevada que en hombres (n = 634) (IC 90%: 117, 124).

Raza: No se recomienda ajuste de dosis para dapagliflozina a partir de la dosis de 10 mg una vez al día con base en la raza. No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

Peso corporal: No se recomienda ajuste de dosis para dapagliflozina a partir de la dosis propuesta de 10 mg una vez al día con base en el peso. 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 consideraron clínicamente significativas.

Farmacodinamia

La Dapagliflozina es un potente y altamente selectivo inhibidor oral del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en humanos, el principal transportador responsable de la reabsorción de glucosa renal.

La dapagliflozina es un inhibidor selectivo altamente potente y reversible del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la reducción de 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 (glucosuria) y a la diuresis osmótica.

La dapagliflozina está disponible en forma oral y requiere de la administración una vez al día. El SGLT2 se expresa en forma selectiva en el riñón sin expresión detectada en más de otros 70 tejidos incluyendo hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, mama, vejiga y cerebro. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa proveniente del filtrado glomerular que regresa a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2, la reabsorción de glucosa filtrada

continúa. La dapagliflozina reduce el transporte máximo de glucosa tubular en 55% y reduce la reabsorción renal de glucosa, de tal manera que la glucosa aparece en la orina a niveles normales de glucosa plasmática. Por lo tanto, la dapagliflozina mejora los niveles plasmáticos de glucosa en ayuno y posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa, lo que conduce a la excreción urinaria del exceso de glucosa. 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 la sangre y de la tasa de filtración glomerular (GFR). Por tanto, en sujetos sanos con glucosa sanguínea normal, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción normal endógena de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa en forma independiente de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Con el tiempo, se ha observado mejoría en la función de las células beta (HOMA-2) en estudios clínicos con dapagliflozina. La excreción urinaria de glucosa (glucosuria), inducida por dapagliflozina, está asociada con una pérdida calórica y reducción en el peso. La mayoría de la reducción en el peso fue pérdida de grasa corporal, incluyendo la grasa visceral, más que masa magra o pérdida de volumen, como se demuestra por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) e imágenes de resonancia magnética. La inhibición del cotransporte de glucosa y sodio por parte de dapagliflozina también se asocia con diuresis leve y natriuresis transitoria. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa hacia tejidos periféricos y es 1,400 veces más selectiva para SGLT2 frente a SGLT1, el principal transportador en el intestino 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 por día (equivalente a 280 kcal/día), con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observó evidencia de excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron dapagliflozina 10 mg/día hasta por 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen urinario en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. El incremento en el volumen urinario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina de 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y representaron aproximadamente 375 mL/día. El aumento del volumen urinario se asoció con un aumento pequeño y transitorio en la excreción urinaria de sodio que no se asoció con cambios en las concentraciones séricas de sodio. La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó en forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada por una reducción en la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones en las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -0.33 mg/dL a -0.87 mg/dL.

Electrofisiología cardíaca:

La dapagliflozina no se asoció con la prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc en dosis diarias de hasta 150 mg (15 veces la dosis recomendada) en un estudio de sujetos sanos. Además, no se observó ningún efecto clínicamente importante en el intervalo QTc después de dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis recomendada) de dapagliflozina en sujetos sanos.

VI. CONTRAINDICACIONES

DAPOSAR® está contraindicado en pacientes con antecedentes de cualquier reacción de hipersensibilidad a la dapagliflozina o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.

DAPOSAR® está contraindicado en diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, insuficiencia renal crónica, pacientes menores de 18 años, embarazo y lactancia.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Uso en pacientes con insuficiencia renal

DAPOSAR® no se deberá usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFGe persistente <45 mL/min/1.73 m² o DepCr persistente <60 mL/min). Por lo tanto, al igual que en todos los pacientes con diabetes, se deberá evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con **DAPOSAR®**, así como periódicamente después del inicio. La eficacia hipoglucemiante de **DAPOSAR®** depende de la función renal. **DAPOSAR®** no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <30 mL/min/1.73 m² o DepCr ≤30 mL/min) o enfermedad renal terminal (ERT) y, por lo tanto, no se debe usar en esta población.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen o hipotensión

El efecto diurético de **DAPOSAR®** disminuye el volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo, con antecedentes de hipotensión o insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada. En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda un estrecho monitoreo del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, estudios de laboratorio). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con **DAPOSAR®** en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que este problema se corrija. Antes de iniciar **DAPOSAR®** en estos pacientes, se debe evaluar el estado del volumen y la función renal.

Cetoacidosis

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética durante la poscomercialización, incluyendo cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 que están tomando dapagliflozina y otros inhibidores de SGLT2, aunque no se ha establecido la relación causal. **DAPOSAR®** no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

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

El riesgo de cetoacidosis diabética aún si los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL), se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, malestar general, 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. Si se sospecha de cetoacidosis, debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de **DAPOSAR®**.

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.

Antes de iniciar **DAPOSAR®** se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis. Los factores que predisponen a la cetoacidosis incluyen un bajo funcionamiento de las células beta resultante de desórdenes pancreáticos (por ejemplo, diabetes tipo 1, historia de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina, ingesta calórica reducida o el incremento de requerimientos de insulina debido a infecciones, enfermedad o cirugía y abuso de alcohol. **DAPOSAR®** debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Uso en pacientes en estado de hiperosmolaridad

DAPOSAR® no debe ser usado en pacientes en estado hiperosmolar.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. 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 perineal, 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 **DAPOSAR®** e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

La insulina y los secretagogos de la insulina, como sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se podría requerir de una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con **DAPOSAR®**.

Infecciones del tracto urinario

Se han presentado reportes poscomercialización de infecciones serias en vías urinarias, incluyendo urosepsis y pielonefritis, que requieren hospitalización en pacientes que reciben dapagliflozina y otros inhibidores SGLT2. El tratamiento con inhibidores SGLT2 incrementa el riesgo de infecciones en vías urinarias. Si se indica **DAPOSAR®**, los pacientes deben ser evaluados por signos y síntomas de infecciones en el tracto urinario y tratados de inmediato.

Infecciones micóticas genitales

DAPOSAR® aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales tienen más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales, por lo tanto, se recomienda vigilar a estos pacientes y tratar adecuadamente.

Uso en población geriátrica

No se recomiendan cambios de dosis de **DAPOSAR®** basados en la edad. 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.

Resultados macrovasculares

No se han reportado estudios clínicos en los que se establezca evidencia concluyente de la reducción del riesgo macrovascular con dapagliflozina o con algún otro antidiabético. En un metaanálisis de 21 estudios clínicos, el uso de dapagliflozina no se asoció con un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares.

Uso en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular

El tratamiento con dapagliflozina de 10 mg con terapia de adición a tratamientos antidiabéticos preexistentes por más de 24 semanas proporcionó mejorías significativas de HbA1c y beneficio clínico comparado con placebo en esta población. También se observaron reducciones significativas en el peso corporal total y en la presión arterial sistólica en posición sentada. Estos beneficios se extendieron hasta la semana 104 de tratamiento.

Análisis de orina

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

Efectos en la capacidad para conducir u operar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir u operar maquinaria.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

DAPOSAR® no se debe usar en el segundo y tercer trimestre del embarazo, el cual corresponde al periodo de la maduración renal humana. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo, incremento en la incidencia o severidad de dilataciones renales pélvicas y tubulares en la progenie en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestre del embarazo humano. Debido a que no hay estudios adecuados y bien controlados de dapagliflozina en mujeres embarazadas, cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con DAPOSAR®.

Lactancia

DAPOSAR® no debe usarse durante la lactancia. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de dapagliflozina o metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes. Se desconoce si dapagliflozina o su metabolito se excretan en la leche humana.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15,000 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 un estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE) 8,574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8,569 recibieron placebo durante una mediana de tiempo 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 infecciones genitales.

Insuficiencia cardiaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trato a 2,368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y 2,368 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 TFGe ≥ 30 mL/min/1.73 m². En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $>40\%$ (DELIVER), se trato a 3,126 pacientes con dapagliflozina 10 mg y 3,127 pacientes con placebo durante una medida de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFGe ≥ 25 mL/min/1.73 m². El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardiaca 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 trato a 2,149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1.73 m², y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo] ≥ 200 y $\leq 5,000$ mg/g) continuaba si la TFGe 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.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes*</i>	Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*, a, b} Infección del tracto u rinario ^{*, a, c} , cistitis, candidiasis genital, infección genital, infección genital por hongos, infección genital masculina, infección peniana, infección renal, uretritis, infección de vías urinarias por Escherichia, absceso vulvar, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal.
<i>Poco frecuentes**</i>	Infección por hongos**, prurito genital
<i>Muy raros</i>	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{a, h}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Muy frecuentes</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^a
<i>Poco frecuentes**</i>	Depleción del volumen ^{a, d} , Sed**, Deshidratación, hipovolemia
<i>Raros</i>	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{a, h, j}

Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Mareos
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes*</i>	Erupción ⁱ , erupción macular, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción pustular, erupción vesicular
<i>Muy raros</i>	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Frecuentes*</i>	Dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes*</i>	Disuria, poliuria ^{*,e} , trigonitis
<i>Poco frecuentes**</i>	Nicturia**
<i>Muy raros</i>	Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Frecuentes*</i>	Balanopostitis, Prostatitis
<i>Frecuencia no conocida</i>	Prurito vulvovaginal**, prurito genital**
Exploraciones complementarias	
<i>Frecuentes*</i>	Aumento del hematocrito ^f , disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^a , dislipidemia ^g
<i>Poco frecuentes**</i>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial**, ^a , aumento de la urea sanguínea**, disminución de peso**
<i>Frecuencia desconocida</i>	Parathormona en sangre elevada
Trastornos vasculares	
<i>Poco frecuentes**</i>	Hipotensión

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

^b 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.

^c 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.

^d La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: Deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^e La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: Polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^f 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.

^g 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%.

^h Ver sección precauciones generales.

ⁱ 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 activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

^j 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 0.6% 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 graves 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. En el estudio DECLARE con 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.

En un estudio de adición a glibeprima, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glibeprima (6.0% y 7.9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glibeprima (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. 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 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 de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo; y se observaron sólo 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. 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.

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.

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 de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAII). En pacientes con valores iniciales de TFGe <60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves compatibles con 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 sugestivos de una depleción del 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 sugestivos de una depleción del 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 TFGe inicial.

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. 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.

Cetoacidosis diabética (CAD) en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con una mediana de tiempo de exposición 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 periodo 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 desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

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 sección precauciones generales). La mayoría de las infecciones 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 eventos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue 41 (1.3%) en el grupo dapagliflozina 37 (1.2%) y en el grupo placebo hubo 13 (0.4%) pacientes con eventos adversos que llevaron a discontinuaciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0.3%) en el grupo 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).

Disminución de la función renal

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones 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 TFGe \geq 60 mL/min/1.73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1.3% y el 0.8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe \geq 30 y $<$ 60 mL/min/1.73m² (18.5% dapagliflozina 10 mg frente a 9.3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de \leq 44 micromoles/L (\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 de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 mL/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.

En los estudios de terapia de adición a metformina
Se reportó cefalea (5.3% con dapagliflozina 10 mg y 3.1% con placebo).

En el estudio de terapia de adición a tiazolidinediona
Se notificaron nasofaringitis (7.9% con dapagliflozina 10 mg y 3.6% con placebo), diarrea (6.4% con dapagliflozina 10 mg y 4.3% con placebo).

Malignidad

En el análisis combinado de los 21 estudios controlados con activo y placebo, la proporción global de pacientes con malignidad y tumores inespecíficos fue similar entre los pacientes tratados con dapagliflozina (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señal de carcinogénesis o mutagenicidad en estudios con animales. Teniendo en cuenta la falta de hallazgos tumorales en los estudios no clínicos, así como la corta latencia entre la primera exposición al fármaco y el diagnóstico del tumor, se considera improbable una relación causal con cualquier tipo de tumor específico.

Pruebas de función hepática

En el análisis combinado de los 21 estudios controlados con activo y placebo, no hubo desequilibrio entre los grupos de tratamiento en la incidencia de las elevaciones de alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Alanina aminotransferasa (ALT) > 3x ULN se reportaron en 1.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Alanina aminotransferasa (ALT) o AST > 3x ULN y bilirrubina > 2x ULN se reportaron en 7 pacientes (0.1%) en cualquier dosis de dapagliflozina, 5 pacientes (0.2%) con dapagliflozina 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) con comparador.

Seguridad cardiovascular

Se realizó un metaanálisis de eventos cardiovasculares en 21 estudios controlados con activo y placebo. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento de los siguientes desenlaces: Muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto del miocardio y hospitalización debido a angina inestable. Los eventos primarios ocurrieron con una tasa de 1.62 por 100 pacientes al año en pacientes tratados con dapagliflozina y 2.06 en pacientes en tratamiento con comparador, por 100 pacientes al año. La tasa de riesgos comparando dapagliflozina con el comparador fue de 0.79 (IC 95%: 0.58, 1.07). El tratamiento con dapagliflozina no está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Signos vitales

En un análisis combinado de 13 estudios controlados con placebo, se observó una disminución en la presión arterial en pacientes tratados con dapagliflozina de 10 mg (cambio de la presión arterial sistólica media en posición sentada respecto al valor basal en la semana 24 de -3.7 mmHg y cambio de la presión arterial diastólica media en posición sentada de -1.8 mm Hg para dapagliflozina de 10 mg frente al cambio de la presión arterial sistólica de -0.5 mmHg y diastólica de -0.5 mmHg para el grupo de placebo). La medición de la presión arterial en posición reveló hipotensión ortostática en 13.1% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente a 11.3% de los pacientes tratados con placebo a lo largo del periodo de 24 semanas de tratamiento. En adición, en 2 estudios con pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, la medida de la presión arterial en posición reveló hipotensión ortostática en 3.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente a 1.7% de los pacientes tratados con placebo a través de los 2 estudios durante el periodo de 12 semanas de tratamiento. No se observó ningún otro cambio clínicamente importante en los signos vitales en pacientes con dapagliflozina.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina está principalmente mediado por la conjugación glucurónido dependiente de UGT1A9. El principal metabolito, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no es un inhibidor de SGLT2. En estudios in vitro, ni dapagliflozina, ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhibieron a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, así como tampoco indujeron a CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de fármacos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas, como tampoco se espera que los fármacos que inhiben o inducen a estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la glucoproteína P (Gp-P) y dapagliflozina 3-O-glucurónido es un sustrato para el transportador activo OAT3. Ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhiben en forma significativa a Gp-P o a los transportadores activos OCT2, OAT1 u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados en forma concurrente, que sean sustratos de Gp-P, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efecto de otros fármacos sobre dapagliflozina

En los estudios realizados en sujetos sanos, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por metformina, pioglitazona (un sustrato [principal] de CYP2C8 y [secundario] de CYP3A4), sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y de glucoproteína P), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Después de la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármaco) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó una disminución del 22% y un incremento de 51% respectivamente en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a las 24 horas, en cualquier caso. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Efecto de dapagliflozina sobre otros fármacos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren 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), 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 ABC de la simvastatina y un 31% del ABC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

La 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.

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

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el análisis de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG son poco confiables en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con la prueba de glucosa en orina

Los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina y darán lugar a pruebas de glucosa en orina positivas. No se recomienda monitorear el control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se recomienda utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Otras interacciones

Los efectos del tabaquismo, dietas, productos herbolarios y el uso de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina no han sido estudiados de manera específica.

XI.ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Hematócrito: En el análisis combinado de 13 estudios controlados con placebo, se observaron incrementos respecto a los valores basales promedio del hematócrito en pacientes tratados con dapagliflozina desde el inicio de la semana 1 y en continuación hasta la semana 16, cuando se observó la diferencia media máxima respecto al valor basal. En la semana 24, el cambio promedio respecto al valor basal en el hematócrito fue 2.30% en el grupo de dapagliflozina de 10 mg frente a -0.33% en el grupo de placebo. En la semana 102, el cambio promedio fue de 2.68% frente a -0.46%, respectivamente. Hacia la semana 24, se reportaron valores de hematócrito > 55% en 1.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina de 10 mg frente a 0.4% de pacientes con placebo. Los resultados fueron similares durante la fase de corto plazo más largo plazo (la mayoría de los pacientes se expusieron al tratamiento durante más de un año).

Fósforo sérico: En el análisis combinado de 13 estudios controlados con placebo, se reportaron incrementos respecto al valor basal en los valores promedio de fósforo sérico en la semana 24 en pacientes tratados con dapagliflozina de 10 mg en comparación con placebo (incrementos medios de 0.13 mg/dL frente a -0.04 mg/dL, respectivamente). En la semana 102 se observaron resultados similares. Se reportaron proporciones más elevadas de pacientes con marcadas anomalías de laboratorio de hiperfosfatemia (≥ 5.6 mg/dL si la edad era 17 a 65 o ≥ 5.1 mg/dL si la edad era ≥ 66) en el grupo de dapagliflozina de 10 mg frente a placebo en la semana 24 (1.7% frente a 0.9%, respectivamente) y durante la fase de corto plazo más largo plazo (3.0% frente a 1.6%, respectivamente). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Lípidos: En el análisis combinado de 13 estudios controlados con placebo, se reportaron pequeños cambios respecto al valor basal en los valores medios de lípidos en la semana 24 en pacientes tratados con dapagliflozina de 10 mg en comparación con placebo. El cambio porcentual medio respecto al valor basal en la semana 24 para dapagliflozina de 10 mg frente a placebo, respectivamente fue como sigue: 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%. El cambio porcentual medio respecto al valor basal en la semana 102 para dapagliflozina de 10 mg frente a placebo, respectivamente fue como sigue: colesterol total 2.1% frente a -1.5%; colesterol HDL 6.6% frente a 2.1%; colesterol LDL 2.9% frente a -2.2%; triglicéridos -1.8% frente a -1.8%. La proporción entre colesterol LDL y colesterol HDL disminuyó para todos los grupos de tratamiento en la semana 24.

Creatinina sérica y tasa de filtración glomerular: El inicio de los inhibidores de SGLT2, incluido dapagliflozina, provoca un pequeño aumento en la creatinina sérica y una disminución en la TFGe. Estos cambios en la creatinina sérica y la TFGe generalmente ocurren dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento y luego se estabilizan independientemente de la función renal inicial. Los cambios que no se ajustan a este patrón deben impulsar una evaluación adicional para excluir la posibilidad de una lesión renal aguda. En dos estudios que incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada, el efecto agudo sobre la TFGe se revirtió después de la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en los cambios de la función renal observados con dapagliflozina.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y LA SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis y mutagénesis

La dapagliflozina no indujo tumores en ratones ni en ratas con cualquiera de las dosis evaluadas en estudios de carcinogenicidad de dos años. Las dosis orales de ratones consistieron en 5, 15 y 40 mg/kg/día en machos y 2, 10 y 20 mg/kg/día en hembras, y las dosis orales en ratas fueron de 0.5, 2 y 10 mg/kg/día tanto en machos como en hembras. Las dosis más altas evaluadas en ratones fueron equivalentes a múltiplos de exposición de ABC de aproximadamente 72× (machos) y 105× (hembras) el ABC humana con una DHMR de 10 mg/día. En ratas, las exposiciones de ABC fueron aproximadamente 131× (machos) y 186× (hembras) el ABC humana con la DHMR.

La dapagliflozina fue negativa en el ensayo de mutagenicidad de Ames y fue positivo en un estudio de clastogenicidad in vitro, pero sólo en presencia de la activación de S9 y a concentraciones ≥ 100 $\mu\text{g/mL}$. Cabe destacar que dapagliflozina fue negativa para clastogenicidad in vivo en un grupo de estudios en los que se evaluaron micronúcleos o reparación de ADN en ratas con múltiplos de exposición $> 2,100\times$ la exposición humana a la DHMR. En estos estudios, junto con la ausencia de hallazgos de tumores en los estudios de carcinogenicidad en rata y ratón, respaldan el hecho de que dapagliflozina no representa un riesgo genotóxico para los humanos.

Los cambios en la transcripción de genes relacionados con dapagliflozina fueron evaluados en riñón, hígado, tejido adiposo y musculoesquelético de ratas diabéticas y obesas Zucker (ZFD) tratadas con dapagliflozina una vez al día por 5 semanas. Estos órganos fueron específicamente seleccionados, ya que representan órganos objetivo en el tratamiento de la diabetes. No hubo evidencia de que dapagliflozina causara cambios transcripcionales que fueran predictivos de promotores de tumores. La dapagliflozina y su principal metabolito humano (3-O-glucurónido) no aumentó el crecimiento in vitro de seis carcinomas de células transicionales (CCT) de vejiga urinaria humana en líneas celulares a concentraciones $\geq 100\times$ la $C_{\text{máx}}$ humana a las DHMR. En un estudio de xenoinjerto a un ratón, dapagliflozina administrada diariamente a los ratones atímicos macho y hembra implantados con tumores CCT humanos, no aumentó significativamente el tamaño de los tumores a exposiciones de hasta 75× y hasta 0.9× las exposiciones clínicas en la DHMR para dapagliflozina y su metabolito 3-O-glucurónido respectivamente. Estos estudios proporcionaron evidencia de que dapagliflozina y su principal metabolito humano no aumentan el crecimiento de tumores de vejiga urinaria.

En un estudio de fenotipos de 15 meses, no hubo pruebas de una diferencia en la sobrevivencia, el peso corporal, los parámetros clínicos patológicos o los hallazgos histopatológicos observados entre los ratones knockout para SGLT2 (KO) y su contraparte el tipo silvestre (WT). Los ratones SGLT2 KO tenían glucosuria, a diferencia de los ratones WT. A pesar de toda una vida de glucosuria, no hubo evidencia de alguna alteración en la función renal ni se observaron cambios proliferativos en los riñones o vejigas urinarias de los ratones SGLT2 KO. Estos datos sugieren fuertemente que los altos niveles de glucosa en orina no inducen tumores del tracto urinario o aceleran la patología del tracto urinario relacionada con la edad.

Teratogénesis

La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestre del embarazo humano con 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 juvenil, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día postnatal (DPN) 21 hasta el DPN 90, con dosis de 1, 15 o 75 mg/kg/día, se reportaron dilataciones renales pélvicas y tubulares con todos los niveles de dosis; las exposiciones de las crías a la dosis más baja evaluada fueron de $\geq 15\times$ DHMR. 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 estudios adicionales de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos que coincidían con los principales periodos de organogénesis en cada especie. No se observaron toxicidades maternas ni del desarrollo en conejos con cualquier dosis evaluada (20, 60 o 180 mg/kg/día); la dosis de 180 mg/kg/día está asociada con una exposición sistémica múltiple de aproximadamente $1,191\times$ la DHMR. En ratas, dapagliflozina no fue embrioletal ni teratogénica con dosis de hasta 75 mg/kg/día ($1,441\times$ la DHMR). Las dosis de ≥ 150 mg/kg/día ($\geq 2,344\times$ los valores humanos con la DHMR) se asociaron con toxicidades maternas y del desarrollo. La toxicidad materna incluyó mortalidad, signos clínicos a DHMR adversos y disminuciones en el peso corporal y en el consumo de alimentos. La toxicidad del desarrollo consistió en aumento de la letalidad embriofetal, aumento de incidencias de malformaciones fetales, variaciones óseas y reducción de pesos corporales fetales. Las malformaciones incluyeron: baja incidencia de malformaciones de vasos grandes, costillas y centros vertebrales fusionados, así como manubrios y centros esternales duplicados. Las variaciones fueron pequeñas osificaciones principalmente.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administraron dosis de 15, 75 o 300/210 mg/kg/día de dapagliflozina a machos (la dosis de 300 mg/kg/día se disminuyó a 210 mg/kg/día después de 4 días); mientras que a las hembras se les administró dosis de 3, 15 o 75 mg/kg/día. La dapagliflozina no tuvo efectos en el apareamiento, fertilidad o desarrollo embrionario temprano en machos o hembras tratados con cualquier dosis evaluada (con múltiplos de exposición $\leq 1,708\times$ y $998\times$ la DHMR en machos y hembras, respectivamente). Sin embargo, con 300/210 mg/kg/día, el peso de la vesícula seminal y del epidídimo se redujo, así como la motilidad espermática y el recuento de espermatozoide; y presentaron cantidades menores de espermatozoide morfológicamente anormal.

Toxicología animal

La mayoría de los efectos observados en estudios de toxicidad de dosis repetidas tanto en ratas como en perros se consideraron como secundarias a los incrementos mediados farmacológicamente en la glucosa en orina y consistieron en disminuciones en pesos corporales o ganancias de pesos corporales, aumento del consumo de alimentos e incrementos en los volúmenes de orina debido a la diuresis osmótica. La dapagliflozina fue bien tolerada cuando se administró por vía oral a ratas de hasta 6 meses con dosis de ≤ 25 mg/kg/día ($\geq 346\times$ las exposiciones humanas con la DHMR) y en perros de hasta 12 meses con dosis de ≤ 120 mg/kg/día ($\geq 3,200\times$ las exposiciones humanas con la DHMR). También, los estudios de dosis únicas con dapagliflozina indicaron que el metabolito dapagliflozina 3-O-glucurónido se habría formado tanto en estudios de toxicidad con rata y perro con niveles de exposición (ABC) que son mayores que o aproximadamente iguales a las exposiciones humanas anticipadas de dapagliflozina 3-O-glucurónido después de la administración de dapagliflozina a la DHMR. En ratas, el resultado más significativo de toxicidad no clínica de aumento del hueso trabecular y mineralización de tejido (asociado con el incremento de calcio sérico), fue el único observado con altos múltiplos de exposición ($\geq 2,100\times$ basada en las exposiciones humanas a la DHMR). A pesar de alcanzar múltiplos de exposición de $\geq 3,200\times$ la exposición humana a la DHMR, no se identificaron toxicidades limitantes de la dosis o de órganos objetivo en el estudio de 12 meses en perros.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Dosis: La dosis recomendada de **DAPOSAR®** es de 10 mg, administrada por vía oral, una vez al día.

Forma de administración: **DAPOSAR®** puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Las tabletas deben tragarse enteras. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con **DAPOSAR®** y después según esté clínicamente indicado. También se debe evaluar el estado del volumen y si es necesario corregir la depleción del volumen antes de iniciar **DAPOSAR®**.

Monoterapia y terapia complementaria:

La dosis recomendada de **DAPOSAR®** es de 10 mg una vez al día como monoterapia o como terapia de adición combinada con metformina (con o sin una sulfonilurea), una tiazolidinediona, una sulfonilurea (con o sin metformina), un inhibidor de DPP4 (con o sin metformina) o insulina (con o sin terapia antidiabética oral, ya sea terapia dual de metformina más insulina o terapia triple de metformina más sulfonilurea más insulina).

Cuando **DAPOSAR®** 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.

Terapia de combinación inicial:

La dosis inicial recomendada de dapagliflozina y metformina cuando se usa como terapia de combinación inicial es de 10 mg de **DAPOSAR®** más 500 mg de metformina una vez al día. A los pacientes con control glucémico inadecuado con esta dosis, se les debería incrementar la dosis de metformina de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: No está indicado ningún ajuste de dosis para **DAPOSAR®** basado en la función renal. La eficacia de **DAPOSAR®** depende de la función renal. **DAPOSAR®** no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (definida como TFGe persistente <45 mL/min/1.73 m² por MDER o DepCr persistente <60 mL/min por Cockcroft-Gault) o enfermedad renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se necesita ajuste de dosis para **DAPOSAR®** en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.

Pacientes pediátricos y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y eficacia de **DAPOSAR®** en pacientes pediátricos y adolescentes.

Pacientes geriátricos: No se requiere ningún ajuste de dosis para **DAPOSAR®** basado en la edad.

Pacientes en riesgo de depleción de volumen: Para pacientes en riesgo de depleción de volumen debido a padecimientos coexistentes podría ser apropiado una dosis de inicio de 5 mg de **DAPOSAR®**.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La 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. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

XV. PRESENTACIONES

Caja con 28 tabletas de 10 mg e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese o manténgase a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre en menores de 18 años. No se use durante el embarazo o lactancia. Este medicamento contiene lactosa. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso. Consérvese la caja bien cerrada a no más de 30°C. Prohibida la venta fraccionada del producto. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.

Calle Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 093M2025 SSA IV

® Marca registrada

