

COMPOSICIÓN:

Cada tableta contiene:

Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a

Dapagliflozina.....10 mg

Excipientes, c.s.p.....1 tableta

DESCRIPCIÓN:

Marval® contiene dapagliflozina, un medicamento perteneciente a la familia de las glicoflozinas que se emplea para el tratamiento de la diabetes mellitus.

INDICACIONES:

Marval® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Después de la administración de una dosis oral de 10 mg de dapagliflozina, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}), se alcanzaron en las 2 horas siguientes, siendo el AUC aproximadamente de 628 ng*h/mL. 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_{máx} de la dapagliflozina hasta un 50% y prolonga el T_{máx} en 1 hora pero no afecta la biodisponibilidad. La dapagliflozina se une en un 91% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina es de 118 L.

La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón.

Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina de 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática de dapagliflozina es de 12.9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa es de 207 mL/min. La dapagliflozina y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta.

La dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K_i: 0.55 nM) del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). El SGLT2 que se expresa de forma selectiva en el riñón es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la reabsorción de la glucosa filtrada continúa. La reducción de la reabsorción renal de la glucosa producida por la dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial mediante la excreción de la glucosa en orina. Este 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 tasa de filtración glomerular. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia, actuando con independencia de la secreción y efectos de la insulina.

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia global de acontecimientos adversos en los 1,193 sujetos tratados con a 10 mg de dapagliflozina fue similar a placebo. Pocos acontecimientos adversos provocaron la interrupción del tratamiento.

Los acontecimientos adversos más frecuentes que ocasionaron la suspensión del tratamiento en sujetos tratados con la dapagliflozina fueron aumento de la creatinina sanguínea (0.4%), infecciones urinarias (0.3%), náuseas (0.2%), mareo (0.2%) y exantema (0.2%). Un sujeto tratado con dapagliflozina presentó un acontecimiento adverso hepático con diagnóstico de hepatitis inducida por medicamento y/o hepatitis autoinmune.

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido placebo, si bien los tratamientos en los que se combinaron una sulfonilurea o insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl < 60 mL/min o TFGe < 60 mL/min/1.73 m²), la dapagliflozina se debe utilizar con precaución. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con CrCl < 60 mL/min o TFGe < 60 mL/min/1.73 m²).

Debido a su mecanismo de acción, la dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen.

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 enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

El aumento de la excreción urinaria de glucosa puede ir acompañada de un aumento de las infecciones urinarias. En el caso de ocurrir una de estas, se deberá suspender el tratamiento con dapagliflozina hasta que la infección se resuelva.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. La información disponible hasta el momento sugiere que el uso concomitante de pioglitazona y dapagliflozina podría aumentar el riesgo de cáncer de vejiga.

CONTRAINDICACIONES:

La dapagliflozina está contraindicada en pacientes con antecedentes de cualquier reacción de hipersensibilidad seria a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, insuficiencia renal crónica, embarazo y lactancia.

INTERACCIONES:

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa, aumentando el riesgo de deshidratación e hipotensión.

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.

La dapagliflozina no es un inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, la dapagliflozina no altera el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

En los estudios en sujetos sanos, no se han observado alteraciones de la farmacocinética de la dapagliflozina por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Tampoco se han observado alteraciones clínicamente significativas cuando la dapagliflozina se ha administrado con digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni sobre los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Su uso está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Se ha mostrado que dapagliflozina, administrada por vía oral, es segura y bien tolerada en sujetos sanos con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la DHMR). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en la orina para un periodo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin reportes de deshidratación, hipotensión arterial o desequilibrio electrolítico y sin efectos clínicamente importantes en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia para los pacientes tratados con dapagliflozina fue similar a placebo. En estudios clínicos en donde las dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la DHMR) de dapagliflozina se administraron durante 2 semanas en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia para sujetos a los que se administró dapagliflozina fue ligeramente superior que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Los índices de eventos adversos, incluidas la deshidratación o hipotensión para pacientes tratados con dapagliflozina, fueron similares a placebo, y no hubo cambios clínicamente significativos relacionados con la dosis en los parámetros de laboratorio, incluidos los electrolitos séricos y biomarcadores de función renal.

En caso de una sobredosis, debería iniciarse el tratamiento de soporte adecuado, según lo indique el estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina por hemodiálisis.

DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: oral.

Adultos: la dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día en monoterapia o en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina.

Ancianos: no es necesario un ajuste de la dosis, si bien deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen.

Niños: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños de 0 a < 18 años.

Pacientes con insuficiencia renal: no son necesarios reajustes de la dosis en la insuficiencia renal leve. No se recomienda el uso de la dapagliflozina en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ClCr > 60 mL/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: no son necesarios reajustes en las dosis.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 3 blísteres con 10 tabletas.

Caja conteniendo 10 blísteres con 10 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Venta por receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Consérvese en un lugar fresco y seco entre 25 – 30 °C.



Fabricante y Titular:

LABORATORIO LAPROFAR, S.R.L.

C/2da. Av. Los Restauradores No.1,
Sabana Perdida, Santo Domingo Norte.