

PROYECTO DE PROSPECTO

Glifosin Met XR 5

Dapagliflozina 5 mg

Metformina Clorhidrato 1 g

Comprimidos Bicapa Recubiertos de Liberación Prolongada

Glifosin Met XR 10

Dapagliflozina 10 mg

Metformina Clorhidrato 1 g

Comprimidos Bicapa Recubiertos de Liberación Prolongada



Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Glifosin Met XR 5: Cada Comprimido Bicapa Recubierto de Liberación Prolongada contiene:
Capa I: Metformina Clorhidrato 1 g. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 235 mg, Povidona 47 mg, Estearato de Magnesio Vegetal 7 mg, Lactosa Monohidrato c.s.p. 1,3 g.

Capa II: Dapagliflozina 5 mg (equivalente a 6,15 mg de Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato). Excipientes: Lactosa Monohidrato 30 mg, Croscarmellosa Sódica 12 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 1,5 mg, Estearato de Magnesio Vegetal 2,25 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,3 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 300 mg.

Laca recubrimiento color: Lactosa Monohidrato 15,6 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 15,6 mg, Triacetina 3,9 mg, Dióxido de Titanio 3,9 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,44 mg.

Glifosin Met XR 10: Cada Comprimido Bicapa Recubierto de Liberación Prolongada contiene:
Capa I: Metformina Clorhidrato 1 g. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 235 mg, Povidona 47 mg, Estearato de Magnesio Vegetal 7 mg, Lactosa Monohidrato c.s.p. 1,3 g.

Capa II: Dapagliflozina 10 mg (equivalente a 12,3 mg de Dapagliflozina Propanodiol Monohidrato). Excipientes: Lactosa Monohidrato 30 mg, Croscarmellosa Sódica 12 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 1,5 mg, Estearato de Magnesio Vegetal 2,25 mg, Óxido de Hierro Amarillo 0,2 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 300 mg.

Laca recubrimiento color: Lactosa Monohidrato 15,6 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 15,6 mg, Triacetina 3,9 mg, Dióxido de Titanio 3,9 mg, Óxido de Hierro Amarillo 0,52 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales. Código ATC: A10BD15.

INDICACIONES

Glifosin Met XR está indicado como adyuvante de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes *mellitus* tipo 2.

Dapagliflozina está indicada para reducir:

- el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular (CV).
- el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización en adultos con insuficiencia cardíaca (según la Clasificación Funcional de la New York Heart Association -NYHA- clase II-IV) y fracción de eyección reducida.
- el riesgo de disminución sostenida de la tasa de filtración glomerular estimada, enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica en riesgo de progresión.

Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de **Glifosin Met XR** en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1.

Debido al componente Metformina, el uso de **Glifosin Met XR** está limitado a adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 para todas las indicaciones.

No se recomienda **Glifosin Met XR** para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística o pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora para el tratamiento de la enfermedad renal. No se espera que **Glifosin Met XR** sea efectivo en estas poblaciones.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Glifosin Met XR es una combinación de dos agentes antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: la Dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y la Metformina Clorhidrato, una biguanida.

Dapagliflozina

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayoría de la reabsorción de la glucosa filtrada del lumen del túbulo. La Dapagliflozina es un inhibidor de SGLT2. Al inhibir SGLT2, reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa, y por lo tanto aumenta la excreción urinaria de glucosa. También reduce la reabsorción de sodio y aumenta el suministro de sodio al túbulo distal. Esto puede influir en varias funciones fisiológicas, incluidas, pero no restringidas a, la disminución de la precarga y la poscarga del corazón y la disminución de la actividad simpática, la disminución de la presión intraglomerular la cual se cree que está mediada por una mayor retroalimentación tubuloglomerular.

Metformina Clorhidrato

Mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, disminuyendo tanto la glucemia basal como la postprandial. Disminuye la producción hepática de glucosa, la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. El tratamiento con Metformina no altera la secreción de insulina, aunque puede disminuir las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día.

Efectos farmacodinámicos

Dapagliflozina

Se observaron aumentos en la cantidad de glucosa excretada en orina en sujetos sanos y en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 después de la administración de Dapagliflozina. Las dosis de Dapagliflozina de 5 mg o 10 mg por día en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 durante 12 semanas resultó en la excreción de aproximadamente 70 gramos de glucosa en la orina por día.

Se observó una excreción máxima de glucosa a dosis diarias de 20 mg de Dapagliflozina. Esta excreción urinaria de glucosa con Dapagliflozina también puede llevar a aumentos en el volumen urinario. Luego de la discontinuación de la Dapagliflozina, la excreción urinaria de glucosa se aproxima al valor inicial en aproximadamente 3 días para la dosis de 10 mg.

Electrofisiología Cardíaca: la Dapagliflozina no se asoció con una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a dosis diarias de hasta 150 mg (15 veces la dosis máxima recomendada) en un estudio con sujetos sanos. Además, no se observó un efecto clínicamente significativo en el intervalo QTc después de dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada) de Dapagliflozina en sujetos sanos.

Farmacocinética

La administración en sujetos sanos, después de una comida estándar, en comparación con el estado de ayuno, dio como resultado el mismo grado de exposición tanto para la Dapagliflozina como para la Metformina de liberación prolongada. En comparación con el estado de ayuno, la comida estándar dio como resultado una reducción del 35% y un retraso de 1 a 2 horas en las concentraciones plasmáticas máximas de la Dapagliflozina. Este efecto sobre la comida no se considera clínicamente significativo. Los alimentos no presentan un efecto relevante sobre la farmacocinética de Metformina cuando se administra como comprimidos de combinación.

Absorción

Dapagliflozina

Después de la administración oral de Dapagliflozina, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza generalmente dentro de las 2 horas en estado de ayuno. Los valores de C_{máx} y Área Bajo la Curva (ABC) aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis en el rango de dosis terapéutico. La biodisponibilidad oral absoluta tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración de Dapagliflozina con una comida rica en grasas reduce su C_{máx} en un 50% y prolonga el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima (T_{máx}) en aproximadamente 1 hora, pero no altera el AUC, en comparación con el estado de ayuno. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos y la Dapagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Metformina Clorhidrato

Tras una dosis oral única de Metformina de liberación prolongada, el tiempo medio para alcanzar la C_{máx} es de 7 horas, pudiendo variar entre 4 y 8 horas. El grado de absorción de la Metformina (medido por el ABC) aumentó aproximadamente un 50% tras la administración del comprimido de Metformina de liberación prolongada junto con los alimentos. No se observó ningún efecto de los alimentos sobre la C_{máx} y T_{máx} de Metformina.

Distribución

Dapagliflozina

Se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 91%. La unión a las proteínas no se ve alterada en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Metformina Clorhidrato

No se han realizado estudios de distribución con Metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen de distribución aparente (V/F) tras dosis orales únicas de 850 mg de Metformina de liberación inmediata fue en promedio de 654 ± 358 litros. La Metformina se une a las proteínas plasmáticas en un grado insignificante, a diferencia de las sulfonilureas, cuya unión a las proteínas supera el 90%. La Metformina se distribuye en los eritrocitos.

Metabolismo

Dapagliflozina

El metabolismo está mediado principalmente por UGT1A9; el metabolismo mediado por CYP es una vía metabólica de depuración menor en los seres humanos. La Dapagliflozina se

metaboliza en forma extensa, principalmente para formar Dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Éste constituye el 61% de una dosis de 50 mg de [14C]-Dapagliflozina, siendo el componente predominante relacionado con el fármaco en el plasma humano.

Metformina Clorhidrato

Los estudios sobre la administración de dosis intravenosas únicas en sujetos sanos demuestran que la Metformina se excreta en forma inalterada en la orina y no es objeto de metabolismo en el hígado (no se identificaron metabolitos en seres humanos) o de excreción biliar.

No se han realizado estudios de metabolismo con comprimidos de Metformina de liberación prolongada.

Eliminación

Dapagliflozina

La Dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan principalmente mediante excreción urinaria. Después de la administración de una dosis única de 50 mg de [14C]-Dapagliflozina, el 75% y el 21% de la radioactividad total se excretaron respectivamente en orina y heces. En la orina, menos del 2% de la dosis se excreta como fármaco original. En las heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excreta como fármaco original. La vida media terminal ($t_{1/2}$) plasmática para la Dapagliflozina es de aproximadamente 12,9 horas después de una dosis oral única de 10 mg.

Metformina Clorhidrato

El *clearance* renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el *clearance* de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la Metformina. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de alrededor de 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que indica que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dapagliflozina

En estado estacionario (20 mg una vez al día de Dapagliflozina durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal leve o con insuficiencia renal moderada o grave (según lo determinado por tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)) tuvieron exposiciones sistémicas medias a la Dapagliflozina del 45%, 100% y 200% veces mayores, respectivamente, comparado con los pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal. La mayor exposición sistémica a la Dapagliflozina en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 con insuficiencia renal, no resultó en una excreción de glucosa de 24 horas proporcionalmente mayor. La excreción urinaria de 24 horas en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada y grave fue del 42%, 80% y 90% más baja, respectivamente, que en pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal. Se desconoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la Dapagliflozina.

Metformina Clorhidrato

En pacientes con función renal disminuida, la vida media plasmática y sanguínea de la Metformina se prolonga y el *clearance* renal disminuye.

Insuficiencia Hepática

Dapagliflozina

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B), los valores medios de $C_{\max}$ y ABC de la Dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% superiores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos, tras la administración de una sola dosis de 10 mg. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En

pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), los valores medios de C_{máx} y ABC de Dapagliflozina fueron hasta un 40% y un 67% superiores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

Metformina Clorhidrato

No se realizaron estudios farmacocinéticos de Metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Dapagliflozina

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional, la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas a la Dapagliflozina; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis.

Metformina Clorhidrato

Los resultados limitados de estudios controlados sobre la farmacocinética de la Metformina en sujetos sanos de edad avanzada indican que disminuye la depuración plasmática total de Metformina, se prolonga la vida media y aumenta la C_{máx} comparado con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, se deduce que las variaciones farmacocinéticas de la Metformina con el avance de la edad se deben principalmente a un cambio de la función renal.

Paciente Pediátrico

No se estudió la farmacocinética de **Glifosin Met XR** en la población pediátrica.

Sexo

Dapagliflozina

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional, el sexo no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas a la Dapagliflozina; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis.

Metformina Clorhidrato

Los parámetros farmacocinéticos de la Metformina no difieren significativamente entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizan de acuerdo al sexo. De manera similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperoglucemiante de la Metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Raza

Dapagliflozina

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional, la raza (blanca, negra o asiática) no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas a la Dapagliflozina; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis.

Metformina Clorhidrato

No se realizaron estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de la Metformina en base a la raza. En estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperoglucémico fue comparable en pacientes de raza blanca (n=249), raza negra (n=51) e hispanicos (n=24).

Peso Corporal

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional, el peso corporal no tiene efectos clínicamente significativos sobre las exposiciones sistémicas de la Dapagliflozina; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis.

Interacciones Farmacológicas

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas farmacocinéticas con Dapagliflozina más Metformina, aunque este tipo de estudios se realizaron con los componentes individuales de cada fármaco.

Evaluación in vitro de Interacciones Farmacológicas

En los estudios *in vitro*, la Dapagliflozina y Dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 ó 3A4. La Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la P-glicoproteína (P-gp), y la Dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibió significativamente a los transportadores activos P-gp, COT2, AT1 u OAT3. En general, la Dapagliflozina es poco probable que afecte la farmacocinética o los medicamentos administrados concomitantemente que son sustratos de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos de Otros Medicamentos sobre Metformina

La Tabla 1 expone el efecto de otros medicamentos coadministrados con metformina.

Tabla 1: Efectos de medicamentos coadministrados sobre exposición sistémica de Metformina en plasma:

Tabla 1: Efectos de medicamentos coadministrados sobre exposición sistémica de Metformina en plasma:

Medicamento co-administrado (Pauta de dosis) ¹	Metformina (Pauta de dosis) ¹	Metformina	
		Cambio ² en ABC ³	Cambio ² en C _{máx}
No se requiere ajuste de dosis para los siguientes medicamentos:			
Gliburida (5 mg)	850 mg	↓9% ⁴	↓7% ⁴
Furosemida (40 mg)	850 mg	↑15% ⁴	↑22% ⁴
Nifedipina (10 mg)	850 mg	↑9%	↑20%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↓10%	↓6%
Ibuprofeno (400 mg)	850 mg	↑5% ⁴	↑7% ⁴
Los fármacos catiónicos eliminados por secreción tubular renal pueden aumentar la acumulación de metformina: utilizar con precaución			
Cimetidina (400 mg)	850 mg	↑40%	↑60%

¹ La Metformina y los fármacos coadministrados fueron administrados como dosis únicas.

² Cambio porcentual (con/sin fármaco coadministrado y sin cambio = 0%): ↑ y ↓ indican que la exposición aumenta y disminuye, respectivamente.

³ ABC = ABC (infinito).

⁴ Relación de medias aritméticas.

Efectos de la Metformina sobre otros medicamentos

La Tabla 2 expone el efecto de Metformina sobre otros medicamentos coadministrados.

Tabla 2: efecto de la Metformina sobre exposición sistémica de medicamentos coadministrados:

Medicamento co-administrado (Pauta de dosis) ¹	Metformina (Pauta de dosis) ¹	Medicamento Coadministrado	
		Cambio ² en ABC ³	Cambio ² en Cmáx
No se requiere ajuste de dosis para los siguientes medicamentos:			
Gliburida (5 mg)	850 mg	↓22% ⁴	↓37% ⁴
Furosemida (40 mg)	850 mg	↓12% ⁴	↓31% ⁴
Nifedipina (10 mg)	850 mg	↑10% ⁵	↑ 8%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↑1% ⁵	↑2%
Ibuprofeno (400 mg)	850 mg	↓3% ⁶	↑1% ⁶
Cimetidina (400 mg)	850 mg	↓5% ⁵	↑1%

¹ Metformina y los fármacos coadministrados fueron administrados como dosis únicas. ² Cambio porcentual (con/sin fármaco coadministrado y sin cambio = 0%): ↑ y ↓ indican que la exposición aumenta y disminuye, respectivamente.

³ ABC = ABC(infinito).

⁴ Relación de medias aritméticas, valores p de diferencia <0,05.

⁵ ABC (0-24 horas) reportado.

⁶ Relación de medias aritméticas.

Efectos de otros medicamentos sobre la Dapagliflozina.

La Tabla 3 expone los efectos de los fármacos coadministrados sobre la Dapagliflozina. No se recomiendan ajustes de dosis para Dapagliflozina.

Tabla 3: efectos de medicamentos coadministrados sobre la exposición sistémica de Dapagliflozina:

Medicamento co-Administrado (Pauta de dosis) ¹	Dapagliflozina (Pauta de dosis) ¹	Dapagliflozina	
		Cambio ² en AUC ³	Cambio ² en C _{máx}

No se requiere ajuste de dosis para los siguientes medicamentos:			
Agentes Antidiabéticos orales			
Metformina (1000 mg)	20 mg	↓1%	↓7%
Pioglitazona (45 mg)	50 mg	0%	↑9%
Sitagliptina (100 mg)	20 mg	↑8%	↓4%
Glimepirida (4 mg)	20 mg	↓1%	↑1%
Voglibosa (0,2 mg tres veces al día)	10 mg	↑1%	↑4%
Otros Medicamentos			
Hidroclorotiazida (25 mg)	50 mg	↑7%	↓1%
Bumetanida (1 mg)	10 mg una vez al día durante 7 días	↑5%	↑8%
Valsartán (320 mg)	20 mg	↑2%	↓12%
Simvastatina (40 mg)	20 mg	↓1%	↓2%
Agente antibiótico			
Rifampicina (600 mg una vez al día durante 6 días)	10 mg	↓ 22%	↓ 7%
Agente antiinflamatorio no esteroideo			
Ácido mefenámico (dosis de carga de 500 mg seguido de 14 dosis de 250 mg cada 6 horas)	10 mg	↑ 51%	↑13%

¹ Dosis única salvo que se indique lo contrario.

² Cambio porcentual (con/sin fármaco coadministrado y sin cambio = 0%): ↑ y ↓ indican que la exposición aumenta y disminuye, respectivamente.

³ ABC = ABC(infinito) para medicamentos administrados como dosis única y

UAC(TAU) para medicamentos en dosis múltiples.

Efectos de la Dapagliflozina sobre otros medicamentos.

La Tabla 4 expone el efecto de la Dapagliflozina sobre otros medicamentos coadministrados. La Dapagliflozina no afecta significativamente la farmacocinética de los medicamentos coadministrados.

Tabla 4: Efecto de la Dapagliflozina sobre exposición sistémica de medicamentos coadministrados:

Medicamento co-administrado (Pauta de dosis) ¹	Dapagliflozina (Pauta de dosis) ¹	Medicamento coadministrado	
		Cambio ² en AUC ³	Cambio ² en C _{máx}
No se requiere ajuste de dosis para los siguientes medicamentos:			
Agentes Antidiabéticos Orales			
Metformina (1000 mg)	20 mg	0%	↓5%
Pioglitazona (45 mg)	50 mg	0%	↓7%
Sitagliptina (100 mg)	20 mg	↑1%	↓11%
Glimepirida (4 mg)	20 mg	↑13%	↑4%
Otros Medicamentos			
Hidroclorotiazida (25 mg)	50 mg	↓1%	↓5%
Bumetanida (1 mg)	10 mg una vez al día durante 7 días	↑13%	↑13%
Valsartán (320 mg)	20 mg	↑5%	↓6%
Simvastatina (40 mg)	20 mg	↑19%	↓6%

Digoxina (0,25 mg)	20 mg dosis de carga luego de 10 mg una vez al día durante 7 días	0%	↓1%
Warfarina (25 mg) S-warfarina R-warfarina	20 mg dosis de carga luego de 10 mg una vez al día durante 7 días	↑3%	↑7%
		↑6%	↑8%

¹ Dosis única salvo que se indique lo contrario.

² Cambio porcentual (con/sin fármaco coadministrado y sin cambio = 0%): ↑ y ↓ indican que la exposición aumenta y disminuye, respectivamente.

³ ABC = ABC(infinito) para medicamentos administrados como dosis única y UAC(TAU) para medicamentos en dosis múltiples.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Antes del inicio del tratamiento:

Evalúe la función renal antes de iniciar la terapia y luego de manera periódica.

En pacientes con depleción de volumen, corrija esta afección antes de iniciar el tratamiento.

Dosis recomendada:

Tome **Glifosin Met XR** por vía oral una vez al día por la mañana con algún alimento. Trague los comprimidos enteros y nunca los triture, corte ni mastique.

Individualice la dosis inicial según el régimen actual del paciente.

Para pacientes sin tratamiento previo con Dapagliflozina, la dosis inicial recomendada para Dapagliflozina es de 5 mg una vez por día.

Para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, la dosis recomendada de Dapagliflozina es de 10 mg una vez al día.

La dosis se puede ajustar según la eficacia y la tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 10 mg de Dapagliflozina y 2000 mg de Metformina Clorhidrato de liberación prolongada.

Los pacientes que toman una dosis nocturna de Metformina de liberación prolongada deben omitir su última dosis antes de comenzar con **Glifosin Met XR**.

Pacientes con insuficiencia renal:

Glifosin Met XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m² (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS, y Uso en poblaciones especiales).

No está indicado un ajuste de dosis de **Glifosin Met XR** en pacientes con TFGe mayor o igual a 45 ml/min/1,73 m².

No se recomienda la administración de **Glifosin Met XR** en pacientes con una TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m².

Poblaciones especiales.

Procedimientos de imágenes con contraste yodado

Suspenda **Glifosin Met XR** en el momento o antes de un procedimiento de imágenes con contraste yodado en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial o en pacientes con TFG menor a 60 ml/min.

Reevaluar la TFG 48 horas después del procedimiento de imagen; reinicie **Glifosin Met XR** si la función renal es estable.

Interrupción Temporal para Cirugía

Suspender **Glifosin Met XR** durante al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía mayor o procedimientos asociados con un ayuno prolongado. Reanudar **Glifosin Met XR** cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

CONTRAINDICACIONES

Glifosin Met XR está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal severa (TFG inferior a 30 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a Dapagliflozina, como reacciones anafilácticas o angioedema, o hipersensibilidad a la Metformina Clorhidrato.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

- Los casos de acidosis láctica asociada a la Metformina posteriores a la comercialización han provocado muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El inicio de la acidosis láctica asociada a la Metformina suele ser sutil y se acompaña sólo de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal.
La acidosis láctica asociada a la Metformina fue caracterizada por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), acidosis con brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), un aumento de la proporción lactato/piruvato; y niveles plasmáticos de Metformina generalmente >5 mcg/ml.
- Los factores de riesgo para la acidosis láctica asociada a Metformina incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos medicamentos (por ejemplo: inhibidores de la anhidrasa carbónica como el topiramato), edad de 65 años o más, estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos (por ejemplo: insuficiencia cardíaca congestiva aguda), ingesta excesiva de alcohol e insuficiencia hepática.
- Los pasos para reducir el riesgo y controlar la acidosis láctica asociada a Metformina en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la información de prescripción completa (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, Interacciones medicamentosas y Uso en poblaciones especiales).
- Si se sospecha acidosis láctica asociada a la Metformina, suspender inmediatamente **Glifosin Met XR** e instituir medidas generales de apoyo en un entorno hospitalario. Se recomienda la hemodiálisis inmediata.

Acidosis láctica

Han ocurrido casos (poscomercialización) de acidosis láctica asociada con la Metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos presentaron un comienzo sutil acompañado por síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad para respirar o somnolencia aumentada; también se observó hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave.

La acidosis láctica asociada con Metformina se caracteriza por concentraciones elevadas de lactato en sangre (>5 mmol/l), acidosis con brecha aniónica aumentada (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), un aumento de la relación lactato/piruvato; y niveles de Metformina en plasma generalmente de >5 mcg/ml. La Metformina disminuye la absorción hepática del lactato incrementando los niveles de lactato en sangre que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha una acidosis láctica asociada con la Metformina se deben instaurar de inmediato medidas generales de soporte en un ámbito hospitalario junto con la discontinuación inmediata de **Glifosin Met XR**.

En pacientes tratados con **Glifosin Met XR** con un diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la Metformina acumulada (la Metformina Clorhidrato es dializable, con un *clearance* de hasta 170 ml/minuto bajo buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis ha resultado a menudo en la desaparición de los síntomas y recuperación.

Hay que instruir a los pacientes y a sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica, y si estos síntomas se producen, instruirlos en cuanto a discontinuar el tratamiento y reportar dichos síntomas a sus médicos.

Para cada uno de los conocidos y posibles factores de riesgo para acidosis láctica asociada con la Metformina, las recomendaciones para reducir el riesgo y el tratamiento se detallan a continuación:

Insuficiencia renal: los casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con la Metformina se presentaron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de la Metformina y acidosis láctica asociada aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la Metformina se excreta sustancialmente por los riñones. Las recomendaciones clínicas en base a la función renal del paciente incluyen (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y Farmacocinética):

- Antes de iniciar el tratamiento, obtener la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- **Glifosin Met XR** está contraindicado en pacientes con TFGe inferior a 30 ml/minuto/1,73m² (Ver CONTRAINDICACIONES).
- Obtener una TFGe por lo menos una vez por año en todos los pacientes tratados con **Glifosin Met XR**. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes de edad avanzada), la función renal debe evaluarse más frecuentemente.

Interacciones farmacológicas: el uso concomitante de **Glifosin Met XR** con fármacos específicos puede incrementar el riesgo de acidosis láctica asociada con Metformina: aquellos que deterioran la función renal, resultan en cambios hemodinámicos significativos, pueden interferir con el equilibrio ácido-base o aumentar la acumulación de Metformina (por ejemplo: fármacos catiónicos) (Ver Interacciones medicamentosas). Por lo tanto, considerar el control de los pacientes más frecuentemente en esos casos.

65 años de edad o mayores: el riesgo de acidosis láctica asociada con la Metformina aumenta con la edad del paciente debido a que estos pacientes tienen una mayor probabilidad de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la

función renal más frecuentemente en pacientes de edad avanzada (Ver Uso en poblaciones especiales).

Estudios radiológicos con contraste: la administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con Metformina dio lugar a una disminución aguda en la función renal y la aparición de acidosis láctica. Interrumpir el tratamiento al momento o antes de efectuar un procedimiento de imagen con agentes de contraste yodados en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después de efectuar el procedimiento de imagen, y reanudar **Glifosin Met XR** si la función renal se mantiene estable.

Cirugía y otros procedimientos: la restricción de alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. **Glifosin Met XR** debe discontinuarse temporariamente mientras los pacientes tienen una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

Estados hipóxicos: varios de los casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con la Metformina se observaron en el contexto de una insuficiencia cardíaca congestiva aguda (especialmente acompañados por hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), el infarto agudo de miocardio, sepsis y otras afecciones asociadas con hipoxemia han sido asociados con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren, discontinuar **Glifosin Met XR**.

Consumo excesivo de alcohol: el alcohol potencia los efectos de la Metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con la Metformina. Se debe advertir a los pacientes en cuanto al consumo de alcohol mientras están bajo tratamiento con **Glifosin Met XR**.

Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada con la Metformina. Esto puede deberse al deterioro en el aclaramiento del lactato, resultando en niveles de lactato en sangre más elevados. Por lo tanto, evitar el uso de **Glifosin Met XR** en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales: en los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de Metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de Metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con este medicamento y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis

En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1, Dapagliflozina, un componente de **Glifosin Met XR**, aumentó significativamente el riesgo de cetoacidosis diabética, un evento potencialmente mortal, más allá de la tasa inicial. En ensayos controlados con placebo en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó notablemente en pacientes que recibieron inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. **Glifosin Met XR** no está indicado para el control glucémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1.

La diabetes *mellitus* tipo 2 y los trastornos pancreáticos (por ejemplo: antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) también son factores de riesgo de cetoacidosis. Hubo informes poscomercialización de eventos fatales de cetoacidosis en pacientes con diabetes

mellitus tipo 2 que utilizaban inhibidores de SGLT2, incluida Dapagliflozina.

Las condiciones precipitantes para la cetoacidosis diabética u otras cetoacidosis incluyen subinsulinización debido a una reducción de la dosis de insulina o dosis omitidas de insulina, enfermedad febril aguda, ingesta calórica reducida, dieta cetogénica, cirugía, depleción de volumen y abuso de alcohol.

Los signos y síntomas son compatibles con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. Los niveles de glucosa en sangre en el momento de la presentación pueden estar por debajo de los que normalmente se esperan para la cetoacidosis diabética (por ejemplo, menos de 250 mg/dl). La cetoacidosis y la glucosuria pueden persistir más tiempo de lo esperado. La excreción urinaria de glucosa persiste durante 3 días después de suspender el tratamiento con **Glifosin Met XR** (Ver Efectos Farmacodinámicos); sin embargo, ha habido informes de cetoacidosis y/o glucosuria poscomercialización que duraron más de 6 días y algunos hasta 2 semanas después de la interrupción de los inhibidores de SGLT2.

Si la situación clínica lo indica, debe considerarse el monitoreo de cetonas en pacientes con riesgo de cetoacidosis. Evaluar la cetoacidosis independientemente de los niveles de glucosa en sangre que se presenten en pacientes con signos y síntomas compatibles con acidosis metabólica grave. Si se sospecha cetoacidosis, discontinuar **Glifosin Met XR**, evaluar rápidamente y tratar la cetoacidosis, si se confirma. Controlar a los pacientes para determinar la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar el tratamiento con **Glifosin Met XR**.

En situaciones clínicas temporales que puedan predisponer a los pacientes a la cetoacidosis, suspender **Glifosin Met XR**, si es posible. Reanudar **Glifosin Met XR** cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se debe educar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la cetoacidosis e instruirlos a discontinuar el tratamiento y buscar atención médica inmediatamente si ocurren signos y síntomas.

Depleción de volumen

La Dapagliflozina puede causar depleción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina. Hubo reportes poscomercialización de injuria renal aguda, algunos requirieron hospitalización y diálisis, en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que recibían inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2), incluida la Dapagliflozina.

Los pacientes con insuficiencia renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m²), pacientes de edad avanzada o pacientes que toman diuréticos de asa pueden tener un mayor riesgo de depleción de volumen o hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con **Glifosin Met XR** en pacientes con una o más de estas características, se debe evaluar la volemia y la función renal. Controlar los signos y síntomas de hipotensión y función renal después de iniciar el tratamiento.

Urosepsis y pielonefritis

Han habido reportes poscomercialización de infecciones graves del tracto urinario, incluyendo urosepsis y pielonefritis que requirieron hospitalización en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluyendo la Dapagliflozina. El tratamiento con inhibidores del SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones del tracto urinario y tratar de inmediato, si está indicado hacerlo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (por ejemplo: sulfonilureas) causan hipoglucemia. **Glifosin Met XR** puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina

con insulina o con un secretagogo de insulina (Ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, puede requerirse una dosis más baja de insulina o del secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando estos agentes se utilizan en forma concomitante con **Glifosin Met XR** (Ver Interacciones Medicamentosas).

Fascitis Necrosante del Perineo (Gangrena de Fournier)

En la vigilancia poscomercialización se identificaron informes de fascitis del perineo (Gangrena de Fournier), una infección necrosante rara pero grave y potencialmente fatal que requiere intervención quirúrgica urgente, en pacientes con diabetes *mellitus* tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo la Dapagliflozina. Se informaron casos en mujeres y hombres. Los casos graves incluyeron hospitalizaciones, múltiples intervenciones quirúrgicas y muerte.

Se deben evaluar los pacientes tratados que se presenten con dolor o sensibilidad, eritema o tumefacción en la región genital o perineal, junto con fiebre o malestar, para diagnosticar una fascitis necrosante. En caso de sospecha, comenzar el tratamiento de inmediato con antibióticos de amplio espectro y si fuera necesario, con desbridamiento quirúrgico. Se debe discontinuar el tratamiento con **Glifosin Met XR**, controlar atentamente los niveles sanguíneos de glucosa y brindar un tratamiento alternativo adecuado para el control de la glucemia.

Concentraciones de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración con Metformina, pudo observarse una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia en la absorción de la vitamina B12 por el complejo B12 - factor intrínseco, puede ser asociada con anemia, pero parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la Metformina o la administración de suplementos de vitamina B12. Ciertas personas (aquellas con una inadecuada ingesta o absorción de vitamina B12 o calcio) parecen ser propensas a desarrollar niveles de vitamina B12 subnormales. Se aconseja medir anualmente los parámetros hematológicos y la vitamina B12 en intervalos de 2 a 3 años, en los pacientes que reciben **Glifosin Met XR**, y cualquier anomalía aparente debe ser adecuadamente investigada y tratada (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Micosis genital

La Dapagliflozina aumenta el riesgo de micosis genital. Los pacientes con antecedentes de micosis genital son más propensos a desarrollarla (Ver REACCIONES ADVERSAS). Controlar y tratar adecuadamente.

Interacciones medicamentosas

Prueba positiva de glucosa en orina

Dapagliflozina

El seguimiento del control de la glucemia con pruebas de glucosa en la orina no se recomienda en pacientes que toman inhibidores SGLT2 ya que los inhibidores SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina y determinarán pruebas positivas. Usar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia en el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Dapagliflozina

No se recomienda monitorear el control glucémico mediante el ensayo 1,5-AG ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman inhibidores SGLT2. Usar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato y otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo: zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan frecuentemente una disminución en el bicarbonato sérico e inducen una acidosis metabólica hiperclorémica sin brecha aniónica. El uso concomitante de estos fármacos con **Glifosin Met XR** puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar un control más frecuente de estos pacientes.

Fármacos que reducen el aclaramiento de metformina

El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de Metformina (por ejemplo: inhibidores de transportadores de cationes orgánicos-2 [OCT2]/extrusión de toxinas y multifármacos [MATE] tales como la ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) pueden aumentar la exposición sistémica a la Metformina y pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Uso con otros medicamentos

Metformina Clorhidrato

Ciertos medicamentos pueden predisponer a la hiperglucemia y provocar una pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio, e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos a un paciente tratado con **Glifosin Met XR**, éste debe mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible pérdida del control glucémico. Cuando se interrumpe la administración de dichos fármacos a un paciente tratado con **Glifosin Met XR**, se lo debe mantener bajo estricta observación para detectar una posible hipoglucemia.

Insulina o secretagogos de insulina

El riesgo de hipoglucemia puede incrementarse cuando **Glifosin Met XR** se utiliza de forma concomitante con insulina o secretagogos de insulina como sulfonilureas.

Litio

El uso concomitante de un inhibidor SGLT2 con litio puede generar el descenso de las concentraciones de litio plasmático. Se debe monitorear la concentración de litio plasmático más frecuentemente durante la iniciación al tratamiento y durante los cambios de dosis.

Uso en poblaciones especiales.

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de los datos en animales que mostraron efectos renales adversos, no se recomienda la administración de **Glifosin Met XR** durante el segundo y el tercer trimestre de gestación.

Los datos limitados en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar el riesgo asociado con el fármaco para defectos de nacimientos mayores o abortos espontáneos. Los estudios publicados sobre el uso de la Metformina durante el embarazo no informaron una asociación clara con la Metformina y un riesgo de defecto de nacimiento o aborto espontáneo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada durante el embarazo.

En los estudios en animales se observaron dilataciones perjudiciales de la pelvis renal y los túbulos renales, que no fueron completamente reversibles, en ratas cuando se administró Dapagliflozina durante un periodo de desarrollo renal correspondiente al final del segundo trimestre y el tercer trimestre de la gestación humana, en todas las dosis evaluadas, la más baja de las cuales fue equivalente a una exposición 15 veces mayor que la dosis clínica de 10 mg.

El riesgo basal estimado de defectos de nacimiento mayores es de 6 a 10% en mujeres con diabetes pregestacional con HbA1c mayor de 7% y se informó un riesgo elevado, de hasta 20 a

25% en mujeres con HbA1c mayor de 10%. Se desconoce el riesgo basal estimado de abortos espontáneos para la población indicada.

Consideraciones clínicas.

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos pretérmino y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos de nacimientos mayores, mortinatos y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos en seres humanos.

Los datos publicados de estudios poscomercialización no informaron una asociación clara entre la Metformina y los defectos de nacimiento mayores, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos cuando se utilizó Metformina durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer en forma definitiva la ausencia de cualquier riesgo asociado con Metformina por las limitaciones metodológicas, incluyendo el pequeño tamaño de las muestras y grupos de comparación inconsistentes.

Datos en animales.

Dapagliflozina

Cuando se administró Dapagliflozina directamente a ratas jóvenes a partir del día post-natal (PND) 21 hasta PND 90 a dosis de 1, 15 ó 75 mg/kg/día, se reportó un aumento de peso de los riñones y dilataciones pélvicas y tubulares renales en todos los niveles. La exposición a la dosis más baja ensayada fue de 15 veces la dosis clínica máxima de 10 mg, basada en el ABC. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no revirtieron totalmente dentro del período de recuperación de 1 mes aproximadamente.

En un estudio de desarrollo pre- y post-natal, se administró Dapagliflozina a ratas gestantes desde el Día 6 de la gestación hasta el Día 21 de la lactancia en dosis de 1, 15 ó 75 mg/kg/día y las crías estuvieron indirectamente expuestas in utero y durante la lactancia. Se observó un aumento de la incidencia o gravedad de la dilatación pélvica renal en las crías de 21 días de edad de madres tratadas con 75 mg/kg/día (la exposición a Dapagliflozina en madres y crías fue de 1.415 y 137 veces, respectivamente, los valores humanos a la dosis clínica de 10 mg, basada en el ABC). Las reducciones relacionadas con la dosis en el peso corporal de las crías fueron observadas a dosis mayores o iguales a 29 veces la dosis clínica de 10 mg (basada en el ABC). No se observaron efectos adversos sobre los criterios de valoración del desarrollo a 1 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 19 veces la dosis clínica de 10 mg, basada en el ABC). Estos resultados se produjeron con la exposición al fármaco durante períodos del desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo trimestre y el tercer trimestre de la gestación humana.

En estudios sobre el desarrollo embriofetal en ratas y conejas, se administró Dapagliflozina durante la organogénesis correspondiente al primer trimestre de la gestación humana. En ratas, Dapagliflozina no fue embriofetal ni teratogénica en dosis de hasta 75 mg/kg/día (1441 veces la dosis clínica máxima de 10 mg, basada en el ABC). Se observaron efectos relacionados con la dosis en fetos de ratas (anomalías estructurales y disminución de los pesos corporales) solamente con los regímenes de dosis más elevadas, iguales o mayores de 150 mg/kg (más de 2344 veces la dosis clínica máxima de 10 mg, basada en el ABC), que se asociaron con toxicidad materna. No se observaron manifestaciones tóxicas del desarrollo en conejas en dosis de hasta 180 mg/kg/día (1.191 veces la dosis clínica de 10 mg, basada en el AUC).

Metformina Clorhidrato

No fue teratogénica en ratas y conejos con dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis recomendada humana diaria de 2.000 mg

en base a comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la Metformina.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información acerca de la presencia de Dapagliflozina/Metformina en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Un número limitado de estudios publicados informa que la Metformina está presente en la leche humana. Sin embargo, no hay información suficiente sobre sus efectos en el niño amamantado ni datos disponibles sobre los efectos de la Metformina sobre la producción de leche. La Dapagliflozina está presente en la leche de ratas lactantes. Sin embargo, debido a diferencias específicas de las especies en lo que respecta a la fisiología de la lactancia, no es clara la relevancia clínica de estos datos. Debido a que la maduración del riñón humano se produce *in útero* y durante los 2 primeros años de vida, cuando es posible la exposición durante la lactancia, podría haber riesgos para el riñón humano en desarrollo.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes amamantados se debe advertir a las mujeres que no se recomienda el uso de **Glifosin Met XR** durante el amamantamiento.

Datos

Dapagliflozina

Estaba presente en la leche de ratas en una proporción leche/plasma de 0,49, lo que indica que la Dapagliflozina y sus metabolitos se transfieren a la leche en una concentración que es aproximadamente 50% de la observada en el plasma materno. Las ratas jóvenes expuestas directamente a la Dapagliflozina exhibieron un riesgo para el riñón en desarrollo (dilataciones de la pelvis y de los túbulos renales) durante la maduración.

Metformina Clorhidrato

Estudios clínicos publicados sobre la lactancia informan que la Metformina está presente en la leche humana y produce dosis aproximadas en el niño entre 0,11% y 1% de la dosis materna ajustada según el peso y una proporción leche/plasma que varía entre 0,13 y 1. Sin embargo, los estudios no estaban diseñados para establecer de manera definitiva el riesgo del uso de la Metformina durante la lactancia debido al pequeño tamaño de la muestra y los datos limitados sobre eventos adversos recogidos en lactantes.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

Se debe conversar sobre el riesgo de embarazos no deseados con las mujeres premenopáusicas porque el tratamiento con Metformina puede dar lugar a ovulación en mujeres anovulatorias.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dapagliflozina/Metformina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

No se recomienda un cambio de dosis en base a la edad. Se recomienda una evaluación más frecuente de la función renal en pacientes de edad avanzada.

Metformina Clorhidrato

Los estudios clínicos controlados de Metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de manera diferente comparado con los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. Se sabe que Metformina se excreta principalmente por vía renal y porque el riesgo de acidosis láctica con Metformina es mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, **Glifosin Met XR** debe usarse solamente en pacientes que tienen una función renal normal o levemente alterada. Las dosis

inicial y de mantenimiento de Metformina deben determinarse con prudencia en pacientes de edad avanzada debido a la posible disminución de la función renal en esta población. Todo ajuste de la dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiencia renal leve

Dapagliflozina

En estudios clínicos, Dapagliflozina se asoció con aumentos de la creatinina sérica y disminuciones de la TFG_e (Ver REACCIONES ADVERSAS). No se recomienda el uso de Dapagliflozina cuando la TFG_e es menor de 45 ml/min/1,73 m² (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS) y está contraindicada en pacientes con disfunción renal severa (TFG_e menor de 30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) (ver CONTRAINDICACIONES).

Se evaluó Dapagliflozina en dos estudios que incluyeron pacientes con disfunción renal moderada (una TFG_e de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m² y una TFG_e de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²). El perfil de seguridad de Dapagliflozina en el estudio de pacientes con una TFG_e de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m² fue similar a la población general en pacientes con diabetes de tipo 2. Aunque los pacientes en la rama de tratamiento con Dapagliflozina tuvieron una disminución de la TFG_e en comparación con la rama que recibió placebo, la TFG_e en general retornó a valores basales después de la discontinuación del tratamiento. Pacientes con insuficiencia renal que usan Dapagliflozina para la glucemia el control también puede ser más propenso a experimentar hipotensión y puede tener un mayor riesgo de padecer lesión renal. En el estudio de pacientes con una TFG_e 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m², 13 pacientes que recibieron Dapagliflozina experimentaron fracturas óseas en comparación con ninguno que recibió placebo.

Metformina Clorhidrato

Metformina se excreta principalmente por vía renal y el riesgo de acumulación de Metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. **Glifosin Met XR** está contraindicado en la disfunción renal severa, con una tasa de filtración glomerular estimada (TFG_e) menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Farmacología clínica).

Insuficiencia hepática

El uso de Metformina en pacientes con insuficiencia hepática ha sido asociado con algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda **Glifosin Met XR** en pacientes con insuficiencia hepática (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad.

No se han realizado estudios con Dapagliflozina/Metformina en animales para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o deterioro de la fertilidad. Los siguientes datos se basan en los hallazgos realizados en los estudios con Dapagliflozina y Metformina por separado.

Dapagliflozina.

Dapagliflozina no indujo tumores, ya sea en ratones o ratas, en cualquiera de las dosis evaluadas en estudios de carcinogenicidad de 2 años. Las dosis orales en 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 eran 0,5, 2 y 10 mg/kg/día tanto para machos como para hembras. Las dosis más altas evaluadas en ratones fueron aproximadamente 72 veces (en machos) y 105 veces (en hembras) la dosis clínica de 10 mg/día, en base a la exposición según ABC. En ratas, la dosis más alta fue de

aproximadamente 131 veces (machos) y 186 veces (hembras) la dosis clínica de 10 mg/día, en base a la exposición según ABC.

La Dapagliflozina dio resultado negativo en el ensayo de mutagenicidad de Ames y positivo en un estudio de clastogenicidad *in vitro*, pero solo en presencia de la activación de S9 y a concentraciones ≥ 100 mcg/mL. La Dapagliflozina dio resultado negativo para clastogenicidad en un grupo de estudios *in vivo* en los que se evaluaron micronúcleos o reparación de ADN en ratas con múltiples exposiciones, >2100 veces la dosis clínica.

No se observó signo de carcinogenicidad o mutagenicidad en los estudios en animales, lo que sugiere que Dapagliflozina no representa un riesgo genotóxico para el ser humano.

La Dapagliflozina no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o desarrollo embrionario prematuro en ratas machos o hembras tratados en múltiples exposiciones, ≤ 1708 y 998 veces el máximo recomendado de dosis humanas en hombres y mujeres, respectivamente.

Metformina Clorhidrato.

Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo en ratas (duración de la administración 104 semanas) y en ratones (duración de la administración 91 semanas) con dosis de hasta inclusive 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis equivalen a aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2000 mg, basándose en la superficie corporal. No se encontraron signos de carcinogénesis con Metformina en ratones machos y hembras. Tampoco se observó un potencial tumorigénico con Metformina en ratas machos. Sin embargo, aumentó la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en las ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de Metformina en los siguientes ensayos *in vitro*: Prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón), o la prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón también fueron negativos.

La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por la Metformina cuando se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es de aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a comparaciones del área de superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de Dapagliflozina/Metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es nula o insignificante.

Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con otros medicamentos utilizados para disminuir la glucosa conocidos por provocar hipoglucemia.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^a , infección del tracto urinario ^b	Infección por hongos		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilureas o insulina)		Depleción de volumen (deshidratación, hipovolemia, hipotensión), sed	Cetoacidosis diabética	Acidosis láctica, deficiencia de vitamina B12
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, alteración del gusto			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito		Estreñimiento, sequedad de boca		
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^c			Urticaria, eritema, prurito
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda			
Trastornos renales y urinarios		Disuria, poliuria (polaquiuria, aumento de la diuresis)	Nicturia		

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal y genital		
Alteraciones de laboratorio		Aumento del hematocrito, disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial, dislipidemia	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial, aumento de la urea sanguínea, disminución de peso		

^a Dentro de las vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas se incluyen: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Cándida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^b Dentro de las infecciones del tracto urinario se incluyen: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, inflamación del trigono, uretritis, infección renal y prostatitis.

^c Dentro de erupción se incluyen: erupción, erupción generalizada, erupción pruriginosa, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

Se reportaron casos de fimosis / fimosis adquirida con Dapagliflozina simultáneamente con infecciones genitales y en algunos casos se requirió circuncisión.

Experiencia poscomercialización

Dapagliflozina

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dapagliflozina. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente en una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar fehacientemente la frecuencia de las mismas o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

- Cetoacidosis.
- Lesión aguda renal.
- Urosepsis y pielonefritis.
- Fascitis necrosante del perineo (Gangrena de Fournier).
- Erupción.

Metformina Clorhidrato

- Lesión hepática colestática, hepatocelular y hepatocelular mixta.

Informar a los pacientes que **Glifosin Met XR** debe tragarse entero sin triturar ni masticar los comprimidos y que los ingredientes inactivos ocasionalmente pueden eliminarse en las heces como una masa blanda con aspecto semejante al comprimido original.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dapagliflozina

La eliminación de la Dapagliflozina por hemodiálisis no ha sido estudiada.

Metformina Clorhidrato

Se han producido sobredosis de Metformina Clorhidrato, incluida la ingesta de cantidades superiores a los 50 g. Se reportó acidosis láctica en aproximadamente un 32% de los casos de sobredosis de Metformina.

La Metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar el fármaco acumulado cuando se sospecha de una sobredosis de Metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Glifosin Met XR 5: Envases que contienen 60 Comprimidos Bicapa Recubiertos de Liberación Prolongada oblongos, lisos, color rosa claro.

Glifosin Met XR 10: Envases que contienen 30 Comprimidos Bicapa Recubiertos de Liberación Prolongada oblongos, lisos, color amarillo anaranjado claro.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, GLIFOSIN MET XR 5 - 10 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 60.277.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



HRYCIUK Nadina Mariana

CUIL 27205366208

PP GLF M5-M10 CBP V01

24

RE 202518245932 APP DERD/ANMAT



Ética al servicio de la salud