



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12818-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-013017-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013017-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XIGDUO XR 5 mg/500 mg – XIGDUO XR 10 mg/1000 mg – XIGDUO XR 10 mg/500 mg - XIGDUO XR 5 mg/1000 mg / METFORMINA CLORHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, 5 mg/500 mg: DAPAGLIFLOZINA 5 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 6,15 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; 10 mg/1000 mg: DAPAGLIFLOZINA 10 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 12,3 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; 10 mg/500 mg: DAPAGLIFLOZINA 10 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 12,3 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; 5 mg/1000 mg: DAPAGLIFLOZINA 5 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 6,15 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N° 58.043.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N

° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XIGDUO XR 5 mg/500 mg – XIGDUO XR 10 mg/1000 mg –XIGDUO XR 10 mg/500 mg - XIGDUO XR 5 mg/1000 mg / METFORMINA CLORHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, 5 mg/500 mg: DAPAGLIFLOZINA 5 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 6,15 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; 10 mg/1000 mg: DAPAGLIFLOZINA 10 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 12,3 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; 10 mg/500 mg: DAPAGLIFLOZINA 10 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 12,3 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; 5 mg/1000 mg: DAPAGLIFLOZINA 5 mg (COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL 6,15 mg) – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26567777-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.043, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

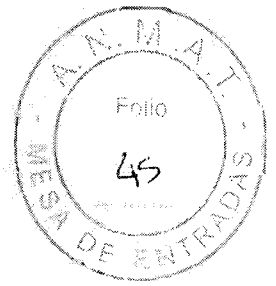
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013017-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:04:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.20 09:04:05 -0300



**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Xigduo® XR

Dapagliflozina 5mg/Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 500mg
Dapagliflozina 5mg/ Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 1000mg
Dapagliflozina 10mg/ Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 500mg
Dapagliflozina 10mg/ Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada
1000mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

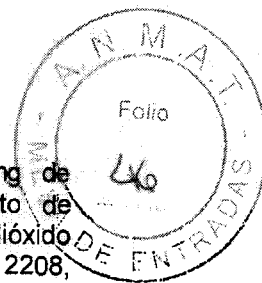
ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

- Los casos post-comercialización de acidosis láctica asociada con metformina dieron resultado en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El comienzo de la acidosis láctica es a menudo imperceptible y está acompañado de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dificultad para respirar, somnolencia y dolor abdominal. La acidosis láctica asociada con metformina se caracteriza por presentar niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/litro), 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 >5 mcg/ml (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Los factores de riesgo vinculados con la acidosis láctica asociada con metformina incluyen: insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos medicamentos (ej. Inhibidores de la anhidrasa carbónica como el topiramato), edad igual o mayor a 65 años, estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos (ej. insuficiencia cardíaca aguda congestiva), consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática. Pasos para reducir el riesgo y tratar la acidosis láctica asociada con metformina en estos grupos de alto riesgo se presentan en el prospecto completo (ver *Posología y modo de administración, Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Características Farmacológicas*).
- Si se sospecha acidosis láctica asociada con metformina, se debe discontinuar el tratamiento con Xigduo® XR e implementar medidas generales de soporte en un ámbito hospitalario. Se recomienda hemodiálisis rápidamente (ver *Advertencias y Precauciones*).

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Xigduo® XR 5mg/500mg contiene: 5 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y FD&C Amarillo No. 6/laca de aluminio Amarillo Ocaso FCF.

Cada comprimido recubierto de Xigduo® XR 10mg/500mg contiene: 10 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxidos de hierro.



Cada comprimido recubierto de **Xigduo® XR 5mg/1000mg** contiene: 5 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxidos de hierro.

Cada comprimido recubierto de **Xigduo® XR 10mg/1000mg** contiene: 10 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxidos de hierro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de Fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD15

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Xigduo® XR (dapagliflozina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada) está indicado como adyuvante de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento tanto con dapagliflozina como con metformina es apropiado.

Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de **Xigduo® XR** en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de Acción:

Xigduo® XR es una combinación de dos agentes antihiperoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: dapagliflozina, un inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y clorhidrato de metformina, una biguanida.

Dapagliflozina

El co-transportador 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, la dapagliflozina 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.

Clorhidrato de metformina

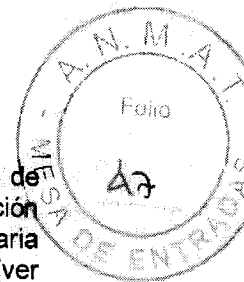
La metformina mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucemia basal como la postprandial. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. La metformina no produce hipoglucemia ni en los pacientes con diabetes tipo 2 ni en los sujetos sanos, salvo en circunstancias inusuales (ver *Advertencias y Precauciones*) y tampoco causa hiperinsulinemia. 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.

Propiedades farmacodinámicas:

General

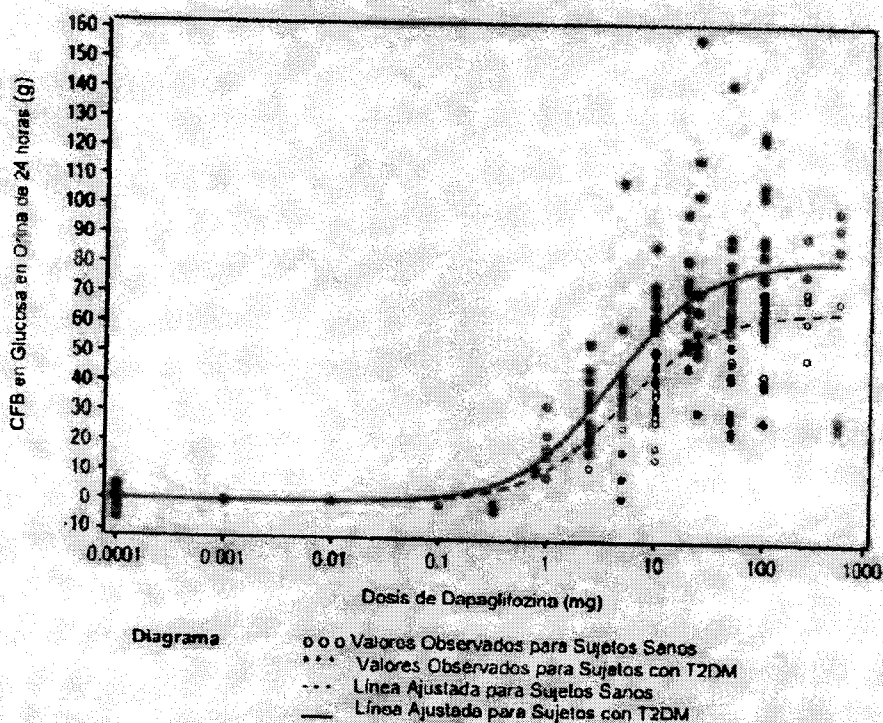
Dapagliflozina

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 (ver Figura 1). 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 lleva a aumentos en el volumen urinario (ver *Reacciones Adversas*).

Figura 1: Diagrama de dispersión y Línea Ajustada de Cambio desde el Estado Basal en Cantidad de Glucosa en Orina de 24 horas versus Dosis de Dapagliflozina en Sujetos Sanos y Sujetos con Diabetes Mellitus Tipo 2 (T2DM) (Representación semi-logarítmica)



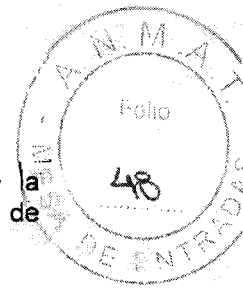
Electrofisiología Cardíaca

La dapagliflozina no se asoció con una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a dosis diarias de hasta 150 mg (15 veces la dosis recomendada) en un estudio de 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 recomendada) de dapagliflozina en sujetos sanos.

Propiedades farmacocinéticas:

Los comprimidos de combinación **Xigduo® XR** se consideran bioequivalentes a la coadministración de dosis correspondientes de dapagliflozina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada administrados concomitantemente como comprimidos individuales.

La administración de **Xigduo® XR** 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 dapagliflozina como para metformina de liberación prolongada. En comparación con el estado 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 dapagliflozina. Este efecto sobre el alimento no se considera como



clínicamente significativo. El alimento no presenta un efecto relevante sobre la farmacocinética de la metformina cuando se administra como comprimidos de combinación Xigduo® XR.

Absorción

Dapagliflozina

Después de la administración oral de dapagliflozina, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza generalmente dentro de las 2 horas en estado de ayuno. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC aumentan proporcionalmente con el aumento de dosis de dapagliflozina en el rango de dosis terapéutico. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración de dapagliflozina con una comida rica en grasas reduce su $C_{m\acute{a}x}$ en un 50% y prolonga la $T_{m\acute{a}x}$ 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.

Clorhidrato de metformina

Tras una dosis oral única de metformina de liberación prolongada, el tiempo medio para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ es de 7 horas, pudiendo variar entre 4 y 8 horas. El grado de absorción de la metformina (medido por el AUC) 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 $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de metformina.

Distribución

Dapagliflozina

La 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.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios de distribución con la 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 L. 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 de dapagliflozina está mediado principalmente por UGT1A9; el metabolismo mediado por CYP es una vía metabólica de depuración menor en seres humanos. Dapagliflozina se metaboliza en forma extensa, principalmente para formar dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Dapagliflozina 3-O-glucurónido constituye el 61% de una dosis de 50 mg de [14C]-dapagliflozina, siendo el componente predominante relacionado con el fármaco en el plasma humano.

Clorhidrato de metformina

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

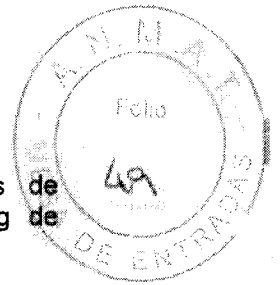
Dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan principalmente mediante excreción urinaria. Después de la administración de una dosis única de 50 mg de [14C]-dapagliflozina, el 75% y el 21% de la radioactividad total se excretaron respectivamente en orina y heces. En la orina, menos del 2% de la dosis se excreta como fármaco original. En las heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excreta como fármaco

17-26567727-APN-DERM#ANMAT

FARM. LA MINORI
Director Técnico - Agoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 16611 - 01/11/2010

Página 4 de 36

pagina 4 de 36



original. La vida media terminal ($t_{1/2}$) plasmática para dapagliflozina es de aproximadamente 12,9 horas después de una dosis oral única de 10 mg de dapagliflozina.

Clorhidrato de metformina

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 específicas

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 eGFR) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina del 45%, 2,04 veces y 3,03 veces mayor, respectivamente, comparado con los pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal. La mayor exposición sistémica a 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 (ver *Posología y Modo de administración, Advertencias y precauciones, y Uso en poblaciones específicas*).

Clorhidrato de metformina

En pacientes con función renal disminuida (basado en el clearance de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el clearance renal disminuye proporcionalmente a la disminución en el clearance de creatinina (ver *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Insuficiencia Hepática

Dapagliflozina

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B), los valores medios de $C_{máx}$ y AUC de 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 de dapagliflozina. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), los valores medios de $C_{máx}$ y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 40% y un 67% superiores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

Clorhidrato de metformina

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

Paciente Geriátrico

Dapagliflozina

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

Clorhidrato de metformina

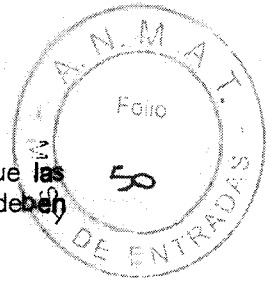
Los resultados limitados de estudios controlados sobre la farmacocinética de la metformina en sujetos sanos de edad avanzada indican que disminuye la depuración plasmática total de la metformina, se prolonga la vida media y aumenta la $C_{máx}$

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

FARM. LILIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
Astr. Zuzanna S.
M.N. 10631 - M.P. 20180

Página 5 de 36

página 5 de 36



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 **Xigduo® 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 de dapagliflozina; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difiere significativamente entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizan de acuerdo al sexo (hombres=19, mujeres=16). De manera similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto anti-hiperglicémico de la metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Raza

Dapagliflozina

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional, la raza (Raza Blanca, Negra o Asiática) no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de dapagliflozina; por lo tanto, no se recomienda un ajuste de dosis.

Clorhidrato de metformina

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

Peso Corporal

Dapagliflozina

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 **Xigduo® XR**, aunque este tipo de estudios se realizaron con los componentes individuales de dapagliflozina y metformina.

Evaluación In Vitro de Interacciones Farmacológicas

Dapagliflozina

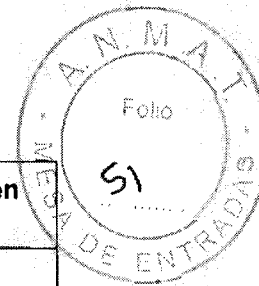
En los estudios *in vitro*, la dapagliflozina y dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6, 2B6 ó 3A4. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la P-glicoproteína (P-gp), y la dapagliflozina 3-O-glucurónido 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-pg, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos de Otros Medicamentos sobre la Metformina

La Tabla 1 expone el efecto de otros medicamentos co-administrados con metformina.

Tabla 1: Efectos de Medicamentos Co-administrados sobre Exposición Sistémica de Metformina en Plasma

Medicamento	Metformina	Metformina
-------------	------------	------------



Co-Administrado (Pauta de dosis) ¹	(Pauta de dosis) ¹	Cambio ² en AUC 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 reducir la eliminación de metformina: utilizar con precaución (Ver Advertencias y Precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)			
Cimetidina (400 mg)	850 mg	↑40%	↑60%

¹ La metformina y los fármacos co-administrados fueron administrados como dosis únicas.

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

³ AUC = AUC(INF).

⁴ Relación de medias aritméticas.

Efectos de la Metformina sobre Otros Medicamentos

La Tabla 2 expone el efecto de la metformina sobre otros medicamentos co-administrados.

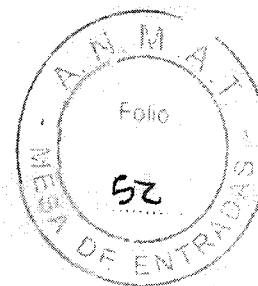
Tabla 2: Efecto de la Metformina sobre Exposición Sistémica de Medicamentos Co-Administrados

Medicamento Co-Administrado (Pauta de dosis) ¹	Metformina (Pauta de dosis) ¹	Medicamento Co-administrado	
		Cambio ² en AUC ³	Cambio ² en C _{máx}
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 La metformina y los fármacos co-administrados fueron administrados como dosis únicas.

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

³ AUC = AUC(INF).



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

⁵ AUC (0-24 HR) reportado.

⁶ Relación de medias aritméticas.

Efectos de Otros Medicamentos sobre la Dapagliflozina

La Tabla 3 expone los efectos de los fármacos co-administrados sobre la dapagliflozina. No se recomiendan ajustes de dosis para dapagliflozina.

Tabla 3: Efectos de Medicamentos Co-Administrados sobre la Exposición Sistémica de la 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%	19%
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%
Agentes Cardiovasculares			
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 anti-infeccioso			
Rifampicina (600 mg una vez al día durante 6 días)	10 mg	↓22%	↓7%
Agente no esteroides anti-inflamatorios			
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 co-administrado y sin cambio = 0%): ↑ y ↓ indican que la exposición aumenta y disminuye, respectivamente.

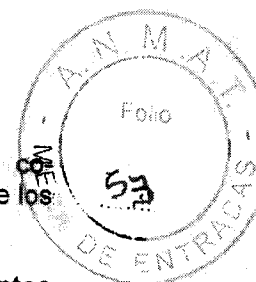
³ AUC = AUC(INF) para medicamentos administrados como dosis única y UAC(TAU) para medicamentos en dosis múltiples.

Efectos de la Dapagliflozina sobre Otros Medicamentos

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 36

FARM. JUAN FIORI
 Director Técnico
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15511 • M.P. 20180



La Tabla 4 expone el efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos administrados. La dapagliflozina no afecta significativamente la farmacocinética de los medicamentos co-administrados.

Tabla 4: Efecto de la Dapagliflozina sobre Exposición Sistémica de Medicamentos Co-Administrados

Medicamento Co-Administrado (Pauta de dosis) ¹	Dapagliflozina (Pauta de dosis) ¹	Medicamento Co-Administrado	
		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%
Agentes Cardiovasculares			
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 co-administrado y sin cambio = 0%): ↑ y ↓ indican que la exposición aumenta y disminuye, respectivamente.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: oral.

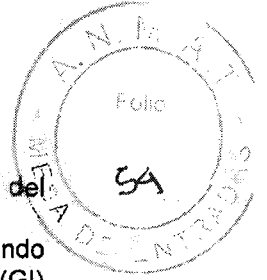
Dosis Recomendada

IE-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 M.P. 20180

Página 9 de 36

Página 9 de 36



- Los médicos deben individualizar la dosis inicial de **Xigduo® XR** en función del tratamiento actual del paciente.
- Se debe tomar **Xigduo® XR** una vez al día por la mañana con alimentos ajustando progresivamente la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con la metformina.
- Los comprimidos de **Xigduo® XR** deben tragarse enteros y nunca triturarlos, cortarlos, o masticarlos. Ocasionalmente, los ingredientes inactivos de **Xigduo® XR** serán eliminados en las heces como una masa blanda, hidratada que puede parecerse al comprimido original.
- La dosis puede ajustarse en función de la eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria recomendada de 10 mg de dapagliflozina y 2000 mg de clorhidrato de metformina.
- Los pacientes que toman una dosis a la noche de metformina de liberación prolongada deben saltar la última dosis antes de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR**.
- En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR** (ver *Advertencias y Precauciones, y Uso en Poblaciones Específicas*)

Pacientes con Insuficiencia Renal

Se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR** y, una vez iniciado el tratamiento, se recomienda una evaluación de la función renal de forma periódica.

Xigduo® XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, y Uso en Poblaciones Específicas*).

No está indicado un ajuste de dosis de **Xigduo® XR** en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR de 60 ml/min/1,73 m² o mayor).

Discontinuación para Procedimientos de Imágenes con Contraste Yodado

Discontinuar **Xigduo® XR** al momento o antes de efectuar procedimientos de imagen con contraste yodado en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar el valor de eGFR 48 horas después de efectuar un procedimiento de imagen con contraste yodado; reanudar **Xigduo® XR** si la función renal permanece estable (ver *Advertencias y Precauciones*).

CONTRAINDICACIONES:

Xigduo® XR está contraindicado en pacientes con:

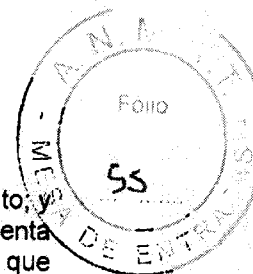
- Insuficiencia renal moderada a severa (eGFR inferior a 60 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a la dapagliflozina o hipersensibilidad al clorhidrato de metformina (ver *Reacciones Adversas*).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Acidosis láctica

Han ocurrido casos post-comercialización de acidosis láctica asociada con 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/litro), acidosis con brecha aniónica aumentada



(sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato, y niveles de metformina en plasma generalmente de >5 mcg/ml. La metformina aumenta 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 acidosis láctica asociada con metformina se deben instaurar de inmediato medidas generales de soporte en un ámbito hospitalario junto con la discontinuación inmediata de **Xigduo® XR**.

En pacientes tratados con **Xigduo® XR** con un diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (el clorhidrato de metformina 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 en 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 **Xigduo® XR** y reportar dichos síntomas a sus médicos.

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

Insuficiencia Renal: Los casos post-comercialización de acidosis láctica asociada con metformina se presentan principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada con metformina 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 y modo de administración*, y *Características farmacológicas*)

- Antes de iniciar **Xigduo® XR**, obtener la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).
- **Xigduo® XR** está contraindicado en pacientes con eGFR inferior a 60 ml/minuto/1,73 m² (ver *Contraindicaciones*).
- Obtener una eGFR por lo menos una vez por año en todos los pacientes tratados con **Xigduo® XR**. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (ej. ancianos), la función renal debe evaluarse más frecuentemente.

Interacciones farmacológicas: El uso concomitante de **Xigduo® 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 (ej. fármacos catiónicos) (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Por lo tanto, considerar el control de los pacientes más frecuentemente en estos casos.

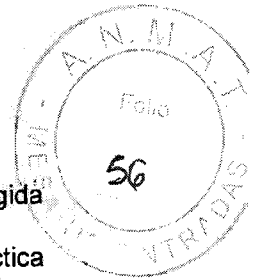
65 años de edad o mayores: El riesgo de acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la edad del paciente debido a que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal más frecuentemente en pacientes de edad avanzada (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).

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 **Xigduo® XR** 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 eGFR 48 horas después de efectuar el procedimiento de imagen, y reanudar **Xigduo® XR** si la función renal se mantiene estable.

Cirugía y otros procedimientos: La retención de alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. **Xigduo® XR** debe

IF 2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 11 de 36



discontinuarse temporariamente mientras los pacientes tienen una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

Estados hipóxicos: Varios de los casos post-comercialización de acidosis láctica asociada con metformina se observaron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva (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 **Xigduo® 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 metformina. Se debe advertir a los pacientes en cuanto al consumo de alcohol mientras están bajo tratamiento con **Xigduo® XR**.

Insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada con 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 **Xigduo® XR** en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Hipotensión

Dapagliflozina produce contracción de volumen intravascular. Después de iniciar el tratamiento con dapagliflozina puede producirse hipotensión sintomática (ver *Reacciones Adversas*), especialmente en pacientes con deterioro de la función renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), pacientes de edad avanzada, o pacientes bajo tratamiento con diuréticos del asa.

Antes de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR** en pacientes con una o más de estas características, se debe evaluar y corregir la volemia. Controlar los signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento.

Cetoacidosis

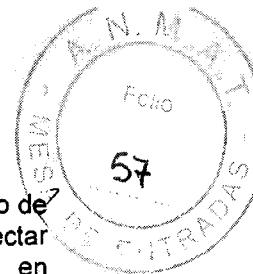
Reportes de cetoacidosis, una enfermedad grave con riesgo de vida que requiere hospitalización urgente, han sido identificados durante la vigilancia post-comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 tratados con inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2), incluyendo dapagliflozina. Se han reportado casos fatales de cetoacidosis en pacientes tratados con dapagliflozina. **Xigduo® XR** no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver *Indicaciones terapéuticas*).

Los pacientes con **Xigduo® XR** que presentan signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deben ser evaluados para detectar cetoacidosis independientemente de los niveles de glucosa en sangre ya que la cetoacidosis asociada con **Xigduo® XR** puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en sangre son inferiores a 250 mg/dl. Si se sospecha cetoacidosis, **Xigduo® XR** debe discontinuarse, debe evaluarse al paciente y sustituirse el tratamiento de inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis suele requerir de insulina y fluidoterapia.

En muchos reportes de post-comercialización, y especialmente en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no fue reconocida inmediatamente y se demoró la sustitución del tratamiento porque los niveles de glucosa en sangre fueron inferiores a los típicamente esperados para cetoacidosis diabética (a menudo inferior a 250 mg/dl). Los signos y síntomas en la presentación fueron consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y falta de aire. En algunos, pero no en todos los casos, los factores que predisponen a cetoacidosis fueron identificados tal como la reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, ingesta calórica reducida por enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos que sugieren deficiencia de insulina (ej. diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), y abuso de alcohol. Antes de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR**, considerar los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis incluyendo

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 12 de 36



deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica y abuso de alcohol. En pacientes tratados con **Xigduo® XR** considerar el control para detectar cetoacidosis y discontinuar temporariamente el tratamiento con **Xigduo® XR** en situaciones clínicas conocidas por predisponer a la cetoacidosis (ej. ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Lesión aguda renal y deterioro de la función renal

La dapagliflozina produce contracción del volumen intravascular (*ver Reacciones adversas*), y puede causar insuficiencia renal (*ver Reacciones Adversas*). Ha habido reportes post-comercialización de lesión aguda renal, algunos de los cuales requieren hospitalización y diálisis, en pacientes que recibieron dapagliflozina: algunos reportes involucran pacientes menores de 65 años de edad.

Antes de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR** se deben considerar los factores que pueden predisponer a los pacientes a lesión aguda renal incluyendo hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicaciones concomitantes (diuréticos, inhibidores de la ECA, ARA II, AINEs). Considerar la discontinuación temporaria de **Xigduo® XR** en cualquier contexto de ingesta oral reducida (como enfermedad aguda o ayuno) o pérdida de líquido (enfermedad gastrointestinal o exposición al calor excesivo); controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión aguda renal. Si se produce una lesión aguda renal, discontinuar **Xigduo® XR** de inmediato y sustituir el tratamiento.

La dapagliflozina aumenta la creatinina sérica y disminuye la eGFR. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con función renal deteriorada pueden ser más susceptibles a estos cambios. Las acciones adversas relacionadas con la función renal pueden producirse después del inicio del tratamiento con **Xigduo® XR** (*ver Reacciones Adversas*). La función renal debe ser evaluada antes del iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR** y ser controlada periódicamente en lo sucesivo. **Xigduo® XR** está contraindicado en pacientes con eGFR inferior a 60 ml/min/1,73 m² (*ver Posología y modo de administración, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*).

Urosepsis y pielonefritis

Han habido reportes post-comercialización de infecciones graves del tracto urinario, incluyendo urosepsis y pielonefritis que requieren hospitalización en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluyendo 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*).

Uso de medicamentos conocidos que causan hipoglucemia

Dapagliflozina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. La dapagliflozina 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 secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando estos agentes se utilizan en forma concomitante con **Xigduo® XR**.

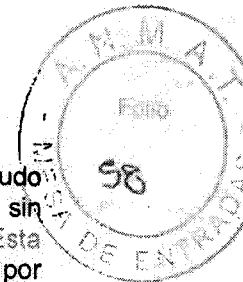
Clorhidrato de metformina

No se produce hipoglucemia en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias habituales de uso, pero puede presentarse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no se compensa con el suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, debilitados, o mal nutridos, y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación alcohólica, son particularmente propensos a efectos hipoglucémicos. Puede resultar difícil reconocer hipoglucemia en ancianos y en personas que toman medicamentos bloqueantes beta adrenérgicos.

Concentraciones de Vitamina B₁₂

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 13 de 36



En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformina, pudo observarse una disminución a de Vitamina B₁₂ a niveles subnormales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Esta disminución, posiblemente debida a la interferencia en la absorción de Vitamina B₁₂ por el complejo B₁₂ – factor intrínseco, es, sin embargo, raramente asociada con anemia, y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de la metformina o la administración de suplementos de Vitamina B₁₂. Se aconseja medir anualmente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben **Xigduo® XR**, y cualquier anomalía aparente debe ser adecuadamente investigada y tratada (ver *Reacciones Adversas*).

Ciertas personas (aquellas con una inadecuada ingesta o absorción de vitamina B₁₂ o calcio) parecen ser propensas a desarrollar niveles de vitamina B₁₂ subnormales. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B₁₂ sérica en intervalos de 2 a 3 años pueden ser útiles.

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.

Aumentos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)

Se observan aumentos del LDL-C con dapagliflozina (ver *Reacciones Adversas*). Controlar el LDL-C y tratar de acuerdo a la evolución esperada después de iniciar el tratamiento con **Xigduo® XR**.

Cáncer de vejiga

Sobre 22 estudios clínicos, se reportaron nuevos casos diagnosticados de cáncer de vejiga en 10/6045 pacientes (0,17%) tratados con dapagliflozina y 1/3512 pacientes (0,03%) tratados con placebo/comparador. Después de excluir a pacientes en los que la exposición al fármaco de estudio fue menor a un año al momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 4 casos con dapagliflozina y ningún caso con placebo/comparador. Factores de riesgo de cáncer de vejiga y hematuria (un indicador potencial de tumores pre-existentes) fueron equilibrados entre los grupos de tratamiento al estado basal. Hubo muy pocos casos para determinar si la aparición de estos eventos se relaciona con la dapagliflozina.

No se dispone de datos suficientes para determinar si la dapagliflozina tiene un efecto sobre los tumores de vejiga pre-existentes. Consecuentemente, **Xigduo® XR** no debe usarse en pacientes con cáncer de vejiga activo. En pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga, deben ser considerados los beneficios del control glucémico versus los riesgos desconocidos para la recurrencia del cáncer con **Xigduo® XR**.

Resultado macrovascular

No se han realizado estudios clínicos que establezcan en forma concluyente la reducción del riesgo macrovascular con **Xigduo® XR**.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Prueba positiva de glucosa en orina

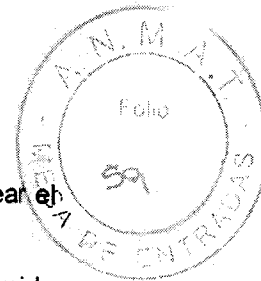
Dapagliflozina

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

Topiramato y otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (ej. 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 **Xigduo® XR** puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar un control más frecuente de estos pacientes.

Fármacos que reducen el aclaramiento de la metformina

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

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras son tratados con **Xigduo® XR**.

Uso con Otros Medicamentos

Clorhidrato de metformina

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 **Xigduo® 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 **Xigduo® XR**, el paciente mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de la metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se co-administra en estudios de interacción de dosis única.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de **Xigduo® XR** o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Según los resultados de estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo en animales, la dapagliflozina, un componente de **Xigduo® XR**, puede afectar el desarrollo renal y la maduración. En un estudio de ratas jóvenes, se evidenció un aumento en la incidencia y/o gravedad de dilataciones pélvicas y tubulares renales con la dosis más baja ensayada, que fue de aproximadamente 15 veces la exposición clínica a partir de una dosis de 10 mg.

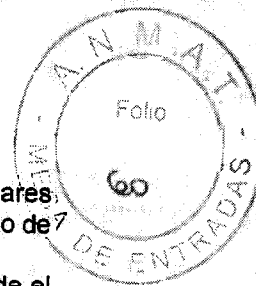
Estos resultados se produjeron con exposiciones del fármaco durante períodos del desarrollo animal que se correlacionan con el fin del segundo y tercer trimestre del embarazo humano. Durante el embarazo, considerar terapias alternativas apropiadas, especialmente durante el segundo y tercer trimestre. **Se debe usar Xigduo® XR durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.**

Dapagliflozina

En un estudio de toxicidad juvenil, 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 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

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 15 de 36



veces la dosis clínica máxima, basada en el AUC. 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 a ratas gestantes desde el Día 6 de la gestación hasta el Día 21 de la lactancia, 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 la cría adulta de madres tratadas con 75 mg/kg/día (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue de 1415 y 137 veces, respectivamente, los valores humanos a dosis clínica). Las reducciones en el peso corporal de las crías relacionadas con la dosis fueron observadas a dosis de ≥ 1 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 19 veces la dosis clínica). No se observaron efectos adversos en los puntos finales de desarrollo a 1 mg/kg/día, o aproximadamente 19 veces la dosis clínica.

En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos coincidiendo con el primer trimestre del período de organogénesis en humanos. No se observaron toxicidades de desarrollo en conejos en ninguna de las dosis ensayadas. En ratas, la dapagliflozina no fue ni embrio-letal ni teratogénica a dosis hasta 75 mg/kg/día ó 1441 veces la dosis clínica máxima de 10 mg. A dosis más altas en ratas, se observaron malformaciones en los vasos sanguíneos, costillas, vértebras, esternón, y variaciones esqueléticas en los fetos a ≥ 150 mg/kg ó 2344 veces la dosis clínica de 10 mg.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos con dosis hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis recomendada humana diaria de 2000 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 metformina.

Madres en Período de Lactancia

Se desconoce si Xigduo® XR se excreta en la leche materna. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la dapagliflozina (alcanzando niveles de 0,49 veces mayor que en el plasma materno) y la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes.

Los datos de las ratas jóvenes expuestas directamente a dapagliflozina demostraron riesgo para el riñón en desarrollo (dilataciones pélvicas y tubulares renales) durante la maduración. Dado que la maduración del riñón humano se produce *in utero* y en los primeros 2 años de vida, cuando se puede producir la exposición de la lactancia, puede haber riesgo para el riñón humano en desarrollo. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por la dapagliflozina, debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o suspender Xigduo® XR, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xigduo® XR en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

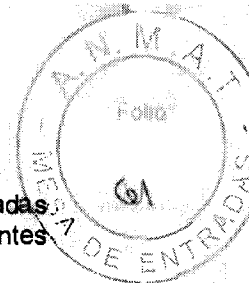
Uso Geriátrico

Xigduo® XR

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

Dapagliflozina

Un total de 1.424 (24%) de los 5936 pacientes tratados con dapagliflozina eran mayores de 65 años de edad, y 207 (3,5%) de los pacientes eran mayores de 75 años de edad, en una combinación de 21 estudios de dapagliflozina doble ciego, controlados, de seguridad y eficacia clínica. Después de controlar el nivel de la función renal (eGFR), la eficacia fue similar en los pacientes menores de 65 años de edad y en aquellos mayores de 65 años de edad. En los pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de



pacientes tratados con dapagliflozina experimentaron reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen e insuficiencia o falla renal en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Clorhidrato de metformina

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 identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. Se sabe que la 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, **Xigduo® 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*).

Pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozina

La combinación de 21 estudios de seguridad y eficacia clínica, doble-ciego, activo controlado con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas) incluyeron un 53% (4906/9339) de pacientes con insuficiencia renal leve. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve es similar a la población global.

Insuficiencia hepática

El uso de metformina en pacientes con insuficiencia hepática ha sido asociado con algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda **Xigduo® XR** en pacientes con insuficiencia hepática (ver *Advertencias y Precauciones*).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen a continuación y en el rótulo:

- Acidosis Láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hipotensión (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Cetoacidosis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Lesión aguda renal y deterioro de la función renal (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Urosepsis y pielonefritis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Uso de medicamentos conocidos que causan hipoglucemia (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Concentraciones de Vitamina B₁₂ (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Micosis Genital (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Aumentos de Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Cáncer de vejiga (ver *Advertencias y Precauciones*)

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variadas, la frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la frecuencia en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar la frecuencia observada en la práctica clínica.

Dapagliflozina y clorhidrato de Metformina

Los datos de una combinación pre-específica de pacientes en 8 estudios a corto plazo, controlados con placebo, de dapagliflozina co-administrada con metformina de liberación inmediata o prolongada, se utilizaron para evaluar la seguridad. Esta combinación incluye diversos estudios adicionales (metformina sola y la combinación de un inhibidor de la dipeptilpeptidasa-4 [DPP4] y metformina, o insulina y metformina, 2



estudios de combinación inicial con metformina, y 2 estudios de pacientes con enfermedad cardiovascular [CVD] y diabetes del tipo 2 que recibieron el tratamiento habitual [con metformina como tratamiento de base]). Para los estudios que incluyeron tratamiento de base con o sin metformina, sólo los pacientes que recibieron metformina fueron incluidos en una combinación de 8 estudios controlados con placebo. Sobre estos 8 estudios, 983 pacientes fueron tratados una vez al día con 10 mg de dapagliflozina y metformina, y 1185 fueron tratados con placebo y metformina. Estos 8 estudios proveen una duración media de exposición de 23 semanas. La edad media de la población fue de 57 años de edad y el 2% fueron mayores de 75 años. Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de la población era de sexo masculino, 88% Blancos, 6% Asiáticos y 3% de raza Negra o Afro Americanos. Al inicio del estudio, la población presentaba diabetes durante un promedio de 8 años, con una hemoglobina media A1c (HbA1c) de 8,4% y la función renal fue normal o levemente deteriorada en el 90% de los pacientes y moderadamente deteriorada en 10% de los pacientes.

La incidencia global de las reacciones adversas para la combinación de 8 estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina y metformina fue del 60,3% comparado con un 58,2% para el grupo de placebo y metformina. La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes que recibieron 10 mg de dapagliflozina y metformina fue del 4% comparado con el 3,3% del grupo de placebo y metformina. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que condujeron a la discontinuación en por lo menos 3 pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina y metformina fueron insuficiencia renal (0,7%), aumento de la creatinina en sangre (0,2%), disminución del clearance de creatinina renal (0,2%) e infección del tracto urinario (0,2%).

La tabla 5 expone las reacciones adversas frecuentes asociadas con el uso de dapagliflozina y metformina. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio del estudio, se observaron más frecuentemente con dapagliflozina y metformina que con placebo, y se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con 5 mg de dapagliflozina ó 10 mg de dapagliflozina.

Tabla 5: Reacciones Adversas en Estudios Controlados con Placebo Reportadas en ≥2% de los Pacientes Tratados con Dapagliflozina y Metformina

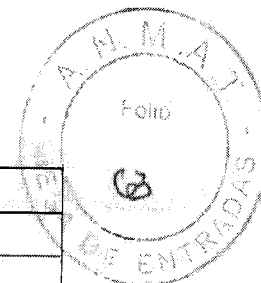
Reacción adversa	% de pacientes		
	Combinación de 8 estudios controlados con placebo		
	Placebo y metformina N = 1185	Dapagliflozina 5 mg y metformina N = 410	Dapagliflozina 10 mg y metformina N = 983
Micosis genital femenina ¹	1.5	9.4	9.3
Nasofaringitis	5.9	6.3	5.2
Infecciones del tracto urinario ²	3.6	6.1	5.5
Diarrea	5.6	5.9	4.2
Cefalea	2.8	5.4	3.3
Micosis genital masculina ³	0	4.3	3.6
Influenza	2.4	4.1	2.6
Náuseas	2.0	3.9	2.6

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 18 de 36

FARM. JUAN TORI
 Director Técnico
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180

página 18 de 36



Dolor de espalda	3.2	3.4	2.5
Mareos	2.2	3.2	1.8
Tos	1.9	3.2	1.4
Estreñimiento	1.6	2.9	1.9
Dislipidemia	1.4	2.7	1.5
Faringitis	1.1	2.7	1.5
Micción aumentada ⁴	1.4	2.4	2.6
Molestias al orinar	1.1	2.2	1.6

¹ Micosis genital incluye las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia para mujeres: micosis vulvovaginal, infección vaginal, infección genital, vulvovaginitis, micosis vaginal, candidiasis vulvovaginal, absceso vulvar, candidiasis genital y vaginitis bacteriana. (N para mujeres: Placebo y metformina=534, 5 mg de dapagliflozina y metformina=223, 10 mg de dapagliflozina y metformina=430).

² Infecciones del tracto urinario incluyen las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia: infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis, uretritis y prostatitis.

³ Micosis genital incluye las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia para hombres: balanitis, micosis genital, balanitis candidiásica, infección genital, postitis, balanopostitis (N para hombres: Placebo y metformina=651, 5 mg de dapagliflozina y metformina=187, 10 mg de dapagliflozina y metformina=553).

⁴ Micción aumentada incluye las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia: polaquiuria, poliuria y aumento de producción de orina.

Clorhidrato de metformina

En los ensayos controlados con placebo en monoterapia con metformina de liberación prolongada, se reportaron diarrea y náuseas/vómitos en >5% de los pacientes tratados con metformina, y la frecuencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo (9,6% frente al 2,6% para diarrea y 6,5% frente al 1,5% en el caso de las náuseas/vómitos). La diarrea llevó a la discontinuación del medicamento de estudio en el 0,6% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada.

Combinación de 12 Estudios controlados con placebo para 5 y 10 mg de Dapagliflozina

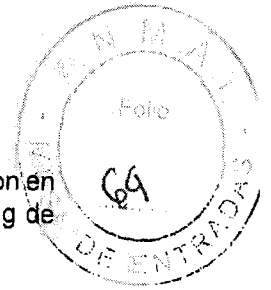
Dapagliflozina

Los datos en la Tabla 6 surgen de 12 estudios comparados con placebo que oscilan entre 12 y 24 semanas. En 4 estudios, la dapagliflozina fue usada como monoterapia, y en 8 estudios la dapagliflozina fue usada como adición a la terapia antidiabética de base o como combinación del tratamiento con metformina.

Estos datos reflejan la exposición de 2338 pacientes a la dapagliflozina con una duración media de exposición de 21 semanas. Los pacientes recibieron placebo (N=1393), 5 mg de dapagliflozina (N=1145) o 10 mg de dapagliflozina (N=1193) una vez al día. La edad media de la población fue de 55 años de edad y el 2% eran mayores de 75 años. Cincuenta por ciento (50%) de la población era de sexo masculino; 81% Blancos, 14% Asiáticos y 3% de raza Negra o Afro Americanos. Al inicio del estudio, la población presentaba diabetes durante un promedio de 6 años, con una hemoglobina media HbA1c de 8,3%, y 21% presentó complicaciones microvasculares de la diabetes. La función renal al inicio del estudio era normal o levemente deteriorada en el 92% de los pacientes y moderadamente deteriorada en el 8% de los pacientes (eGFR media 86 ml/min/1,73 m²).

La tabla 6 expone las reacciones adversas frecuentes asociadas con el uso de dapagliflozina. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio del estudio, se

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT



observaron más frecuentemente con dapagliflozina que con placebo, y se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con 5 mg de dapagliflozina ó 10 mg de dapagliflozina.

Tabla 6: Reacciones Adversas en Estudios Controlados con Placebo Reportadas en ≥2% de los Pacientes Tratados con Dapagliflozina

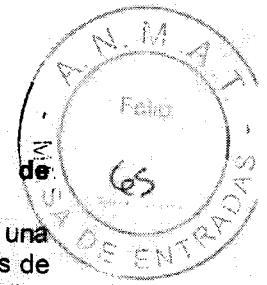
Reacción adversa	% de los pacientes		
	Combinación de 12 estudios controlados con placebo		
	Placebo N = 1393	Dapagliflozina 5 mg N = 1145	Dapagliflozina 10 mg N = 1193
Micosis genital femenina ¹	1.5	8.4	6.9
Nasofaringitis	6.2	6.6	6.3
Infecciones del tracto urinario ²	3.7	5.7	4.3
Dolor de espalda	3.2	3.1	4.2
Aumento de la micción ³	1.7	2.9	3.8
Micosis genital masculino ⁴	0.3	2.8	2.7
Náuseas	2.4	2.8	2.5
Influenza	2.3	2.7	2.3
Dislipidemia	1.5	2.1	2.5
Estreñimiento	1.5	2.2	1.9
Molestias al orinar	0.7	1.6	2.1
Dolor en las extremidades	1.4	2.0	1.7

¹ Micosis genital incluye las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia para mujeres: micosis vulvovaginal, infección vaginal, vulvovaginitis, candidiasis genital, micosis genital, candidiasis genital. Infección micótica genital, vulvitis, infección del tracto genitourinario, absceso vulval y vaginitis bacteriana. (N para mujeres: Placebo=677, 5 mg de dapagliflozina=581, 10 mg de dapagliflozina=598).

² Infecciones del tracto urinario incluyen las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

³ Micción aumentada incluye las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia: polaquiuria, poliuria y aumento de producción de orina.

⁴ Micosis genital incluye las siguientes reacciones adversas, reportadas en orden de frecuencia para hombres: balanitis, micosis genital, balanitis candidiásica, candidiasis genital, infección del pene, balanopostitis, balanopostitis infecciosa, infección genital. (N para hombres: Placebo=716, 5 mg de dapagliflozina=564, 10 mg de dapagliflozina=595).



Combinación de 13 Estudios controlados con placebo para 10 mg de Dapagliflozina

La seguridad y tolerabilidad de dapagliflozina 10 mg también se evaluó en una combinación de estudios más grande controlado con placebo. Esta combinación es de 13 estudios controlados con placebo, incluyendo 3 estudios monoterapia, 9 estudios como adición a la terapia antidiabética de base, y una combinación inicial con estudio de metformina. Sobre estos 13 estudios, 2360 pacientes fueron tratados una vez al día con 10 mg de dapagliflozina durante una duración media de exposición de 22 semanas. La edad media de la población fue de 59 años de edad y el 4% fue mayor de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población era de sexo masculino; 84% Blancos, 9% Asiáticos y 3% de raza Negra o Afro Americanos. Al inicio del estudio, la población presentó diabetes durante un promedio de 9 años, con una HbA1c media de 8,2%, y 30% presentó enfermedad microvascular. La función renal al inicio del estudio fue normal o levemente deteriorada en el 88% de los pacientes y moderadamente deteriorada en el 11% de los pacientes (eGFR media 82 ml/min/1,73 m²).

Depleción de volumen

Dapagliflozina causa una diuresis osmótica, que puede llevar a reducciones en el volumen intravascular. Las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (Incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia, hipotensión ortostática o hipotensión) se exponen en la Tabla 7 para las combinaciones de 12 y 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (ver *Advertencias y Precauciones*).

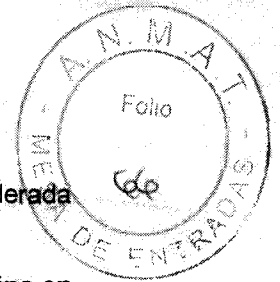
Tabla 7: Reacciones Adversas de Depleción de Volumen¹ en Estudios Clínicos con Dapagliflozina

	Combinación de 12 Estudios Controlados con Placebo			Combinación de 13 Estudios Controlados con Placebo	
	Placebo	Dapagliflozina 5 mg	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg
Población global N (%)	N=1393 5 (0,4%)	N=1145 7 (0,6%)	N=1193 9 (0,8%)	N=2295 17 (0,7%)	N=2360 27 (1,1%)
Subgrupos n de pacientes (%)					
Pacientes que reciben diuréticos de asa	n=55 1 (1,8%)	n=40 0	n=31 3 (9,7%)	n=267 4 (1,5%)	n=236 6 (2,5%)
Pacientes con disfunción renal moderada con eGFR ≥30 Y <60 ml/min/1,73 m²	n=107 2 (1,9%)	n=107 1 (0,9%)	n=89 1 (1,1%)	n=268 4 (1,5%)	n=265 5 (1,9%)
Pacientes ≥65 años de edad	n=276 1 (0,4%)	n=216 1 (0,5%)	n=204 3 (1,5%)	n=711 6 (0,8%)	n=665 11 (1,7%)

¹ Depleción de volumen incluye reportes de deshidratación, hipovolemia, hipotensión ortostática o hipotensión.

Insuficiencia Renal

El uso de dapagliflozina se asoció con aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en eGFR (ver Tabla 8). En pacientes con función renal normal a levemente deteriorada en al inicio del estudio, la creatinina sérica y eGFR volvieron a los valores basales a la semana 24. Las reacciones adversas renales incluyendo insuficiencia renal y aumento de creatinina en sangre, fueron más frecuentes en pacientes tratados con dapagliflozina (ver Tabla 9). Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal fueron más susceptibles a estas reacciones adversas (ver Tabla 9). Se observaron



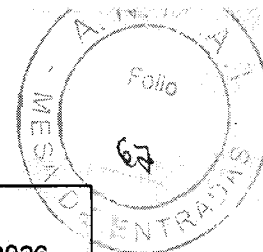
disminuciones mantenidas en eGFR en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²).

Tabla 8: Cambios en la Creatinina sérica y eGFR asociados con Dapagliflozina en la Combinación de 12 estudios controlados con placebo y Estudio de insuficiencia renal moderada

		Combinación de 12 estudios controlados con placebo		
		Placebo N = 1393	Dapagliflozina 5 mg N = 1145	Dapagliflozina 10 mg N = 1193
Basal media	Creatinina sérica (mg / dl)	0,853	0,860	0,847
	eGFR (ml/min /1,73 m ²)	86,0	85,3	86,7
Cambio Semana 1	Creatinina sérica (mg/dl)	-0,003	0,029	0,041
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	0,4	-2,9	-4,1
Cambio Semana 24	Creatinina sérica (mg / dl)	-0,005	-0,001	0,001
	eGFR (ml/min /1,73 m ²)	0,8	0,8	0,3
		Estudio de insuficiencia renal moderada		
		Placebo N = 84	Dapagliflozina 5 mg N = 83	Dapagliflozina 10 mg N = 85
Basal media	Creatinina sérica (mg/dl)	1,46	1,53	1,52
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	45,6	44,2	43,9
Cambio Semana 1	Creatinina sérica (mg/dl)	0,01	0,13	0,18
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	0,5	-3,8	-5,5
Cambio Semana 24	Creatinina sérica (mg/dl)	0,02	0,08	0,16
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	0,03	-4,0	-7,4
Cambio Semana 52	Creatinina sérica (mg/dl)	0,10	0,06	0,15
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-2,6	-4,2	-7,3

Tabla 9: Proporción de pacientes con por lo menos una reacción adversa relacionada con la insuficiencia renal

Características basales	Combinación de 6 Estudios Controlados con Placebo (hasta 104 semanas) ¹			Combinación de 9 Estudios Controlados con Placebo (hasta 104 semanas) ²	
	Placebo	Dapagliflozina a 5 mg	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg



Población Global Pacientes (%) con por lo menos una reacción	n=785 13 (1,7%)	n=767 14 (1,8%)	n=859 16 (1,9%)	n=1956 82 (4,2%)	n=2026 136 (6,7%)
65 años de edad y mayores Pacientes (%) con por lo menos una reacción	n=190 4 (2%)	n=162 5 (3,1%)	n=159 6 (3,8%)	n=655 52 (7,9%)	n=620 87 (14,0%)
eGFR \geq 30 and <60 ml/min/1.73 m ² Pacientes (%) con por lo menos una reacción	n=77 5 (6,5%)	n=88 7 (8,0%)	n=75 9 (12,0%)	n=2,49 40 (16,1%)	n=251 71 (28,3%)
65 años de edad y mayores y eGFR \geq 30 and <60 mL/min/1.73 m ² Pacientes (%) con por lo menos una reacción	n=41 2 (4,9%)	n=43 3 (7,0%)	n=35 4 (11,4%)	n=141 27 (19,1%)	n=134 47 (35,1%)

¹ Subconjunto de pacientes de la combinación de 12 estudios controlados con placebo con extensiones a largo plazo.

² Subconjunto de pacientes de la combinación de 13 estudios controlados con placebo con extensiones a largo plazo.

La seguridad de dapagliflozina se evaluó en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30 a menos de 60 ml/min/1,73²). En este estudio, 13 pacientes experimentaron fracturas de huesos por tratamientos de duración de hasta 104 semanas. No se produjeron fracturas en el grupo placebo, 5 se produjeron en el grupo de dapagliflozina 5 mg, y 8 en el grupo de dapagliflozina 10 mg. Ocho de estas 13 fracturas fueron en pacientes que tenían un estado basal de eGFR de 30 a 45 ml/min/1,73 m². Once de estas 13 fracturas se reportaron dentro de las primeras 52 semanas. No se observó un patrón aparente con respecto al sitio anatómico de la fractura.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia por estudio se muestra en la Tabla 10. La hipoglucemia fue más frecuente cuando se agregó dapagliflozina a sulfonilurea o insulina (ver *Advertencias y Precauciones*).

Tabla 10: Incidencia de hipoglucemia mayor¹ y menor² en estudios controlados con placebo

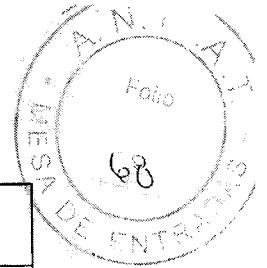
	Placebo	Dapagliflozina 5 mg	Dapagliflozina 10 mg
--	---------	---------------------	----------------------

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 23 de 36

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico, Argentina
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

página 23 de 36



Adición a Metformina* (24 semanas)	N=137	N=137	N=135
Mayor [n (%)]	0	0	0
Menor [n (%)]	0	2 (1,5)	1 (0,7)
Adición Control Activo a Metformina versus Glipizida (52 semanas)	N=408	-	N=406
Mayor [n (%)]	3 (0,7)	-	0
Menor [n (%)]	147 (36,0)	-	7 (1,7)
Adición a inhibidor DPP4 (con o sin Metformina) (24 semanas)	N=226	-	N=225
Mayor [n (%)]	0	-	1 (0,4)
Menor [n (%)]	3 (1,3)	-	4 (1,8)
Adición a Insulina con o sin otro ADO³ (24 semanas)	N=197	N=212	N=196
Mayor [n (%)]	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Menor [n (%)]	67 (34,0)	92 (43,4)	79 (40,3)

¹ Episodios mayores de hipoglucemia se definieron como episodios sintomáticos que requirieron asistencia externa (tercera parte) debido al deterioro grave en conciencia o comportamiento con un valor de glucemia capilar o plasmática de <54 mg/dl y una recuperación rápida después de la administración de glucosa o glucagón.

² Episodios menores de hipoglucemia se definieron como un episodio sintomático con una medición de glucosa capilar o plasmática de <63 mg/dl independientemente de la necesidad de asistencia externa, o una medición de glucosa capilar o plasmática de <63 mg/dl que no califica como un episodio mayor.

³ ADO = antidiabético oral

Micosis Genital

Las infecciones micóticas genitales fueron más frecuentes con el tratamiento con dapagliflozina. En la combinación de 12 estudios controlados con placebo, se reportaron infecciones micóticas genitales en el 0,9% de los pacientes tratados con placebo, 5,7% de los tratados con 5 mg de dapagliflozina, y 4,8% de los tratados con 10 mg de dapagliflozina. La discontinuación del estudio debido a infecciones genitales se produjo en el 0% de los pacientes tratados con placebo, y 0,2% de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina. Las infecciones fueron más frecuentemente reportadas en mujeres que en hombres (ver Tabla 6). Las infecciones micóticas genitales más frecuentes fueron infecciones micóticas vulvovaginales en mujeres y balanitis en hombres. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales eran más propensos a presentar una infección micótica genital durante el estudio que aquellos sin antecedentes previos (10,0%, 23,1% y 25,0% versus 0,8%, 5,9% y 5,0% tratados con placebo, dapagliflozina 5 mg y dapagliflozina 10 mg, respectivamente).

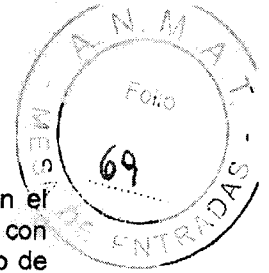
Reacciones de hipersensibilidad

Durante el tratamiento con dapagliflozina se reportaron reacciones de hipersensibilidad (ej. angioedema, urticaria, hipersensibilidad). Durante el programa clínico, se reportaron

IE-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 24 de 36

FARM. J. J. PERI
 Director Técnico Apoderado
 Astra
 página 24 de 36
 MNL 18611 - M.P. 20180



reacciones anafilácticas graves y reacciones cutáneas severas y angioedema en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo, y 0,3% en los pacientes tratados con dapagliflozina. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, discontinuar el uso de dapagliflozina; tratar de acuerdo a la evolución esperada y controlar hasta que se reviertan los signos y síntomas.

Pruebas de Laboratorio

Aumento de Hematocritos

Dapagliflozina

En la combinación de 13 estudios controlados con placebo, se observaron aumentos en los valores medios de hematocritos respecto del estado basal en pacientes tratados con dapagliflozina comenzando en la semana 1 y continuando hasta la semana 16, cuando se observó la diferencia máxima media respecto del estado basal. A la semana 24, los cambios medios respecto del estado basal del hematocrito fueron -0,33% en el grupo placebo y 2,30% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina. Por la semana 24, los valores del hematocrito >55% se registraron en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo, y en 1,3% de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina.

Aumento en fósforo inorgánico sérico

Dapagliflozina

En la combinación de 13 estudios controlados con placebo, se reportaron aumentos en los niveles medios de fósforo sérico respecto del estado basal a la semana 24 en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (aumentos medios de 0,13 mg/dl versus -0,04% mg/dl, respectivamente). Una mayor proporción de pacientes con marcadas alteraciones de laboratorio de hiperfosfatemia ($\geq 5,6$ mg/dl si la edad es 17-65 años o $\geq 5,1$ mg/dl si la edad es ≥ 66 años) se reportaron en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg versus el grupo tratado con placebo a la semana 24 (1,7% versus 0,9%, respectivamente).

Aumento en el Colesterol de la lipoproteína de baja densidad con Dapagliflozina

Dapagliflozina

En la combinación de 13 estudios controlados con placebo, se informaron cambios desde el inicio del estudio en los valores lipídicos medios en los pacientes tratados con dapagliflozina comparado con los pacientes tratados con placebo. El cambio de porcentaje medio respecto del estado basal a la semana 24 fue del 0,0% versus 2,5% para colesterol total y -1,0% versus 2,9% para colesterol LDL en los grupos tratados con placebo y con dapagliflozina 10 mg, respectivamente.

Concentraciones de Vitamina B12

Clorhidrato de metformina

Metformina puede reducir las concentraciones séricas de la vitamina B₁₂. Se aconseja medir los parámetros hematológicos anualmente en pacientes tratados con Xigduo® XR, y toda anomalía aparente debe ser investigada y tratada adecuadamente. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

Experiencia post-comercialización

Dapagliflozina

Se han sido identificadas reacciones adversas adicionales durante el uso post-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.

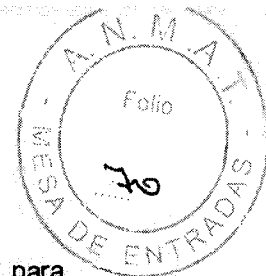
- Cetoacidosis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Lesión aguda renal y deterioro de la función renal (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Urosepsis y pielonefritis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Erupción

Clorhidrato de metformina

- Lesión hepática colestática, hepatocelular y hepatocelular mixta.

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 25 de 36



SOBREDOSIS:

Dapagliflozina

No hubo informes de sobredosis durante el programa de desarrollo clínico para dapagliflozina. Es razonable emplear medidas de apoyo según lo dictado por el estado clínico del paciente. La eliminación de dapagliflozina por hemodiálisis no ha sido estudiada.

Clorhidrato de metformina

Se han producido sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingesta de cantidades superiores a los 50 g. Se reportó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se reportó acidosis láctica en aproximadamente un 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver *Advertencias y Precauciones*). La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/mm 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 concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Xigduo® XR

No se han realizado estudios con Xigduo® XR 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

La 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 AUC. 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 AUC.

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. 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 la 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.

Clorhidrato de metformina

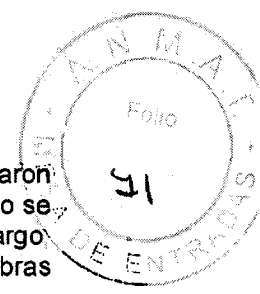
Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo en ratas (duración de la administración 104 semanas) y en ratones (duración de la administración 91 semanas) con dosis de hasta inclusive 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis equivalen a aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 26 de 36

FARM. J. J. P. M. IORI
Director Técnico, Apéndice
Asistencia Técnica
M.N. 15611 - M.P. 20130

pagina 26 de 36



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 MRHD en base a comparaciones del área de superficie corporal.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

No se han realizado estudios clínicos de eficacia con comprimidos de combinación **Xigduo® XR** para caracterizar su efecto en la reducción sobre HbA1c. **Xigduo® XR** se considera bioequivalente a los comprimidos de dapagliflozina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada (XR) (ver *Características farmacológicas*). No se han realizado estudios de biodisponibilidad relativa entre comprimidos de **Xigduo® XR** y dapagliflozina y clorhidrato de metformina de liberación inmediata (IR) co-administrados. Los comprimidos XR de clorhidrato de metformina y los comprimidos IR de clorhidrato de metformina tienen un grado similar de absorción (medido por AUC), mientras que los niveles plasmáticos máximos de comprimidos XR son aproximadamente 20% más bajos que los de los comprimidos de IR a la misma dosis.

La co-administración de comprimidos de dapagliflozina y metformina XR se ha estudiado en pacientes sin tratamiento previo, controlados inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. Se ha estudiado la co-administración de comprimidos de dapagliflozina y metformina IR o XR en pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina y comparado con sulfonilurea (glicipizida) en combinación con metformina. El tratamiento con dapagliflozina más metformina en todas las dosis produjo mejorías clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en HbA1c y glucosa plasmática en ayunas (FPG) comparado con placebo en combinación con metformina (terapia inicial o adicional). Se observaron reducciones de la HbA1c en todos los subgrupos, incluidos aquellos basados en el sexo, edad, raza y el valor inicial del IMC.

Tratamiento de combinación inicial con Metformina de Liberación Prolongada

Un total de 1241 pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 12\%$) participaron en 2 estudios con control activo de 24 semanas de duración para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia inicial con 5 mg ó 10 mg de dapagliflozina en combinación con una formulación de metformina liberación prolongada (XR).

En un estudio, 638 pacientes fueron randomizados a 1 de 3 brazos de tratamiento seguidos de un período de inducción de 1 semana: dapagliflozina 10 mg más metformina XR (hasta 2000 mg/día), dapagliflozina 10 mg más placebo, o metformina XR (hasta 2000 mg/día) más placebo. La dosis de metformina XR fue aumentada gradualmente en forma semanal en dosis de 500 mg, con una dosis mediana alcanzada de 2000 mg.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg más metformina XR proporcionó mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y FPG comparado con cualquiera de los tratamientos de monoterapia, y una reducción estadísticamente significativa del peso corporal comparado con metformina XR sola (ver Tabla 11 y Figura 2). Dapagliflozina 10 mg como monoterapia también proporcionó mejorías estadísticamente significativas en FPG y una reducción estadísticamente significativa del peso corporal comparado con metformina sola y no fue inferior a la monoterapia con metformina XR en la reducción de la HbA1c.

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 27 de 36

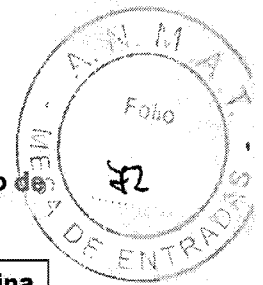


Tabla 11: Resultados a la Semana 24 (LOCF¹) en un Estudio con Control Activo de Terapia de Combinación Inicial de Dapagliflozina con Metformina XR

Parámetro de eficacia	Dapagliflozina 10 mg + Metformina XR N = 211 ²	Dapagliflozina 10 mg N = 219 ²	Metformina XR N = 208 ²
HbA1c (%)			
Estado Basal (media)	9,1	9,0	9,0
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-2,0	-1,5	-1,4
Diferencia de dapagliflozina (media ajustada ³) (IC del 95%)	-0,5 ⁴ (-0,7, -0,3)		
Diferencia de metformina XR (media ajustada ³) (IC del 95%)	-0,5 ⁴ (-0,8, -0,3)	0,0 ⁵ (-0,2, 0,2)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% ajustado para estado basal	46,6%	31,7%	35,2%
FPG (mg / dL)			
Estado basal (media)	189,6	197,5	189,9
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-60,4	-46,4	-34,8
Diferencia de dapagliflozina (media ajustada ³) (IC del 95%)	-13,9 ⁴ (-20,9, -7,0)		
Diferencia de metformina XR (media ajustada ³) (IC del 95%)	-25,5 ⁴ (-32,6, -18,5)	-11,6 ⁶ (-18,6, -4,6)	
Peso corporal (kg)			
Estado basal (media)	88,6	88,5	87,2
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-3,3	-2,7	-1,4
Diferencia de metformina XR (media ajustada ³) (IC del 95%)	-2,0 ⁴ (-2,6, -1,3)	-1,4 ⁴ (-2,0, -0,7)	

¹ LOCF: última observación (antes del rescate para pacientes rescatados) llevada a cabo.

² Todos los pacientes randomizados que fueron administrados por lo menos con una dosis de la medicación de estudio doble ciego durante el período a corto plazo doble ciego.

³ Ajuste por mínimos cuadrados para valor de estado basal.

⁴ Valor p <0,0001.

⁵ No inferior versus metformina XR.

⁶ Valor p <0,05.

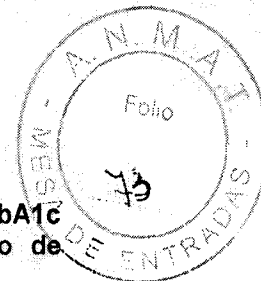


Figura 2: Cambio Medio Ajustado desde el Estado Basal en el Tiempo en HbA1c (%) en un Estudio con Control Activo de 24 Semanas de Tratamiento de Combinación inicial con Metformina XR

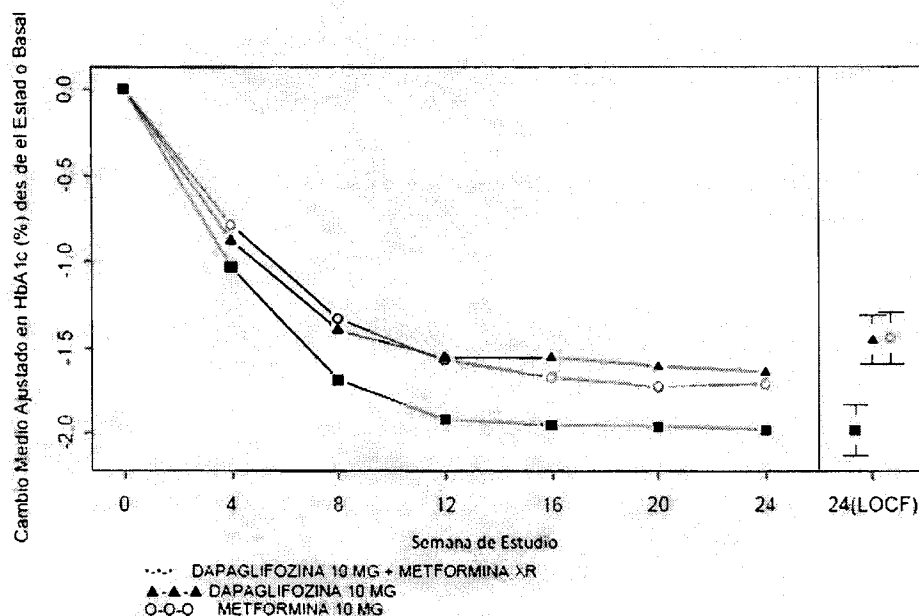


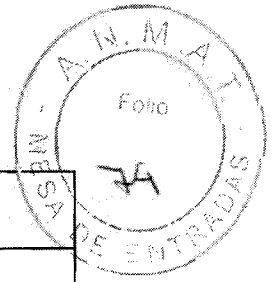
Gráfico del lado izquierdo: Valores para cambio medio ajustado desde el estado basal basados en modelo longitudinal de medidas repetidas, incluyendo sujetos randomizados que completaron el estudio tanto con los valores de HbA1c en estado basal y a la Semana 24 sin rescate. Gráfico del lado derecho para Semana 24 (LOCF). Valores para cambio medio ajustado desde el estado basal y CIs del 95% basados en un modelo ANCOVA, incluyendo sujetos randomizados con un HbA1c de estado basal y por lo menos uno post-estado basal antes del rescate.

En un segundo estudio, 603 pacientes fueron randomizados a 1 de 3 brazos de tratamiento después de un período de inducción de 1 semana: 5 mg de dapagliflozina más metformina XR (hasta 2000 mg/día), 5 mg de dapagliflozina más placebo, o metformina XR (hasta 2000 mg/día) más placebo. La dosis de metformina XR fue aumentada gradualmente en forma semanal en dosis de 500 mg, según la tolerancia, con una dosis mediana alcanzada de 2000 mg.

El tratamiento de combinación de 5 mg de dapagliflozina más metformina XR proporcionó mejoras estadísticamente significativas en HbA1c y FPG comparado con cualquiera de los tratamientos de monoterapia, y una reducción estadísticamente significativa del peso corporal comparado con metformina XR sola (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados a la Semana 24 (LOCF¹) en un Estudio con Control Activo de Terapia de Combinación Inicial de Dapagliflozina con Metformina XR

Parámetro de eficacia	Dapagliflozina 5 mg + metformina XR N = 194 ²	Dapagliflozina 5 mg N = 203 ²	Metformina XR N = 201 ²
HbA1c (%)			
Estado Basal (media)	9,2	9,1	9,1



Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-2,1	-1,2	-1,4
Diferencia de dapagliflozina (media ajustada ³) (IC del 95%)	-0,9 ⁴ (-1,1, -0,6)		
Diferencia de metformina XR (media ajustada ³) (IC del 95%)	-0,7 ⁴ (-0,9, -0,5)		
Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% ajustado para estado basal	52,4% ⁵	22,5%	34,6%
FPG (mg / dL)			
Estado basal (media)	193,4	190,8	196,7
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-61,0	-42,0	-33,6
Diferencia de dapagliflozina (media ajustada ³) (IC del 95%)	-19,1 ⁴ (-26,7, -11,4)		
Diferencia de metformina XR (media ajustada ³) (IC del 95%)	-27,5 ⁴ (-35,1, -19,8)		
Peso corporal (kg)			
Estado basal (media)	84,2	86,2	85,8
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-2,7	-2,6	-1,3
Diferencia de metformina XR (media ajustada ³) (IC del 95%)	-1,44 (-2,0, -0,7)		

¹ LOCF: última observación (antes del rescate para pacientes rescatados) llevada a cabo.

² Todos los pacientes randomizados que fueron administrados por lo menos con una dosis de la medicación de estudio doble ciego durante el período a corto plazo doble ciego.

³ Ajuste por mínimos cuadrados para valor de estado basal.

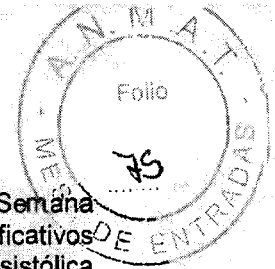
⁴ Valor p <0,0001.

⁵ Valor p <0,05.

Adicional a Metformina Liberación Inmediata

Un total de 546 pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$) participaron en un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la dapagliflozina en combinación con metformina. Los pacientes tratados con una dosis de por lo menos 1500 mg/día de metformina fueron randomizados después de completar un período de inducción de 2 semanas, simple ciego. Tras el período de inducción, los pacientes elegibles fueron randomizados para recibir 5 mg de dapagliflozina, 10 mg de dapagliflozina, o placebo, además de sus dosis actuales de metformina.

Como tratamiento adicional a la metformina, 10 mg de dapagliflozina proporcionó mejoras estadísticamente significativas en HbA1c y FPG, y una reducción



estadísticamente significativa del peso corporal comparado con placebo a la Semana 24 (ver Tabla 13 y Figura 3). Los cambios medios estadísticamente significativos ($p < 0,05$ para ambas dosis) desde el inicio del tratamiento en la presión arterial sistólica en relación con placebo más metformina fueron -4,5 mmHg y -5,3 mmHg con 5 mg y 10 mg de dapagliflozina más metformina, respectivamente.

Tabla 13: Resultados a la Semana 24 (LOCF¹) en un Estudio Controlado con Placebo de Dapagliflozina en Combinación Adicional con Metformina

Parámetro de eficacia	Dapagliflozina 10 mg + metformina N = 135 ²	Dapagliflozina 5 mg + metformina N = 137 ²	Placebo + metformina N = 137 ²
HbA1c (%)			
Estado Basal (media)	7,9	8,2	8,1
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-0,8	-0,7	-0,3
Diferencia de placebo (media ajustada ³) (IC del 95%)	-0,5 ⁴ (-0,7, -0,3)	-0,4 ⁴ (-0,6, -0,2)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% ajustado para estado basal	40,6% ⁵	37,5% ⁵	25,9%
FPG (mg/dl)			
Estado basal (media)	156,0	169,2	165,6
Cambio del estado basal a la Semana 24 (media ajustada ³)	-23,5	-21,5	-6,0
Diferencia de placebo (media ajustada ³) (IC del 95%)	-17,5 ⁴ (-2,5, -10,0)	-15,5 ⁴ (-22,9, -8,1)	
Cambio desde el estado basal a la Semana 1 (media ajustada ³)	-16,5 ⁴ (N=115)	-12,0 ⁴ (N=121)	1,2 (N=126)
Peso corporal (kg)			
Estado basal (media)	86,3	84,7	87,7
Cambio del estado basal (media ajustada ³)	-2,9	-3,0	-0,9
Diferencia de placebo (media ajustada ³) (IC del 95%)	-2,0 ⁴ (-2,6, -1,3)	-2,2 ⁴ (-2,6, -1,3)	

¹ LOCF: última observación (antes del rescate para pacientes rescatados) llevada a cabo.

² Todos los pacientes randomizados que fueron administrados por lo menos con una dosis de la medicación de estudio doble ciego durante el período a corto plazo doble ciego.

³ Ajuste por mínimos cuadrados para valor de estado basal.

⁴ Valor $p < 0,00001$ versus placebo + metformina.

⁵ Valor $p < 0,05$ versus placebo + metformina.

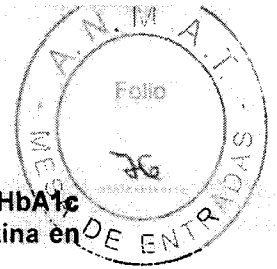
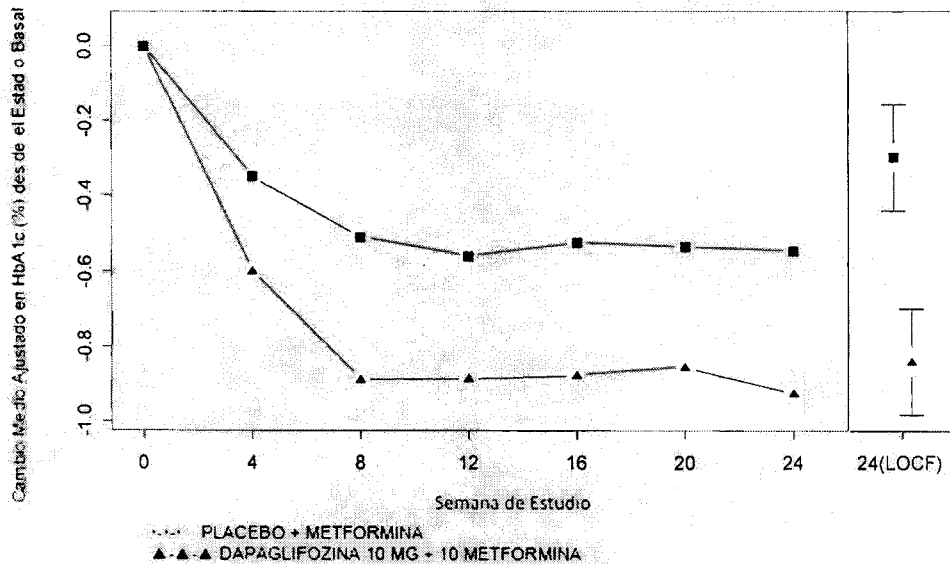


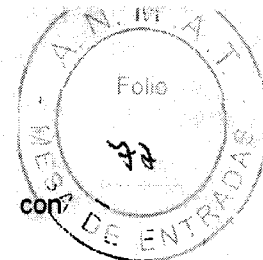
Figura 3: Cambio Medio Ajustado desde el Estado Basal en el Tiempo en HbA1c (%) en un Estudio Controlado con Placebo de 24 Semanas de Dapagliflozina en Combinación con Metformina



Estudio Controlado con Glipizida como Control Activo Adicionada a Metformina de Liberación Inmediata

Un total de 816 pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (HbA1c >6.5% y ≤10%) fueron randomizados en un estudio de no inferioridad, de 52 semanas, controlado con glipizida, para evaluar la dapagliflozina como terapia adicional a metformina. Los pacientes tratados con metformina con una dosis de por lo menos 1500 mg/día fueron randomizados después de un periodo de inducción de 2 semanas con placebo, para recibir glipizida o dapagliflozina (5 mg ó 2,5 mg, respectivamente), con un aumento gradual en la dosis durante 18 semanas hasta alcanzar un efecto glucémico óptimo (FPG <110 mg/dl, <6,1 mmol/l) o hasta el nivel de dosis más alto (hasta glipizida 20 mg y dapagliflozina 10 mg), según la tolerancia de los pacientes. Posteriormente, las dosis se mantuvieron constantes, excepto en los casos de ajuste a la baja para la prevención de la hipoglucemia.

Al final del periodo de ajuste de la dosis, a un 87% de los pacientes tratados con dapagliflozina se les ajustó la dosis hasta la dosis máxima del estudio (10 mg), versus un 73% de los tratados con glipizida (20 mg). El tratamiento con dapagliflozina condujo a una reducción media similar en HbA1c desde el inicio del tratamiento a la Semana 52, en comparación con glipizida, con lo que se demuestra la no inferioridad (ver Tabla 14). El tratamiento con dapagliflozina condujo a una reducción media estadísticamente significativa del peso corporal desde el inicio del tratamiento a la Semana 52 comprado con un incremento medio del peso corporal en el grupo de glipizida. El cambio medio estadísticamente significativo (p<0,00001) desde el inicio del tratamiento en la presión



arterial sistólica en relación con glipizida más metformina fue -5,0 mmHg con dapagliflozina más metformina.

Tabla 14: Resultados a la Semana 52 (LOCF¹) en un Estudio Controlado con Activo Comparando Dapagliflozina con Glipizida como Adicional a la Metformina

PARÁMETRO DE EFICACIA	DAPAGLIFLOZINA + METFORMINA N = 400 ²	GLIPIZIDA + METFORMINA N = 401 ²
HbA1c (%)		
Estado basal (media)	7,7	7,7
Cambio desde el estado basal (media ajustada ³)	-0,5	-0,5
Diferencia con glipizida + metformina (media ajustada ³) (IC del 95%)	0,0 ⁴ (-0,1, 0,1)	
Peso corporal (kg)		
Estado basal (media)	88,4	87,6
Cambio desde el estado basal (media ajustada ³)	-3,2	1,4
Diferencia con glipizida + metformina (media ajustada ³) (IC del 95%)	-4,7 ⁵ (-5,1, -4,2)	

¹ LOCF: última observación llevada a cabo.

² Pacientes randomizados y tratados con una medida de eficacia en estado basal y por lo menos una post-estado basal.

³ Ajuste por mínimos cuadrados para valor de estado basal.

⁴ No inferior a glipizida + metformina

⁵ Valor p <0,0001.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE:

Instrucciones

Instruir a los pacientes en cuanto a leer la *Información para el paciente* antes de comenzar el tratamiento con **Xigduo® XR** y volver a leer cada vez que se renueva la prescripción.

Informar a los pacientes sobre los potenciales riesgos de **Xigduo® XR** y sobre modos alternativos de terapia. También informar a los pacientes sobre la importancia de cumplir con las instrucciones dietarias, actividad física en forma regular, control periódico de glucosa en sangre y prueba de HbA1c, reconocimiento y tratamiento de hipoglucemia e hiperglucemia, y evaluación de las complicaciones de la diabetes. Aconsejar al paciente a recurrir a atención médica de inmediato durante periodos de stress como fiebre, traumatismo, infección, o cirugía, ya que los requerimientos farmacológicos pueden cambiar.

Informar a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar cuando se agrega **Xigduo® XR** a un secretagogo de insulina (ej. sulfonilurea) o a insulina (ver *Advertencias y Precauciones*).

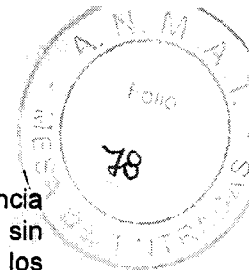
Instruir a la paciente a informar de inmediato a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada. En base a datos sobre animales, **Xigduo® XR** puede causar daño fetal en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

IB-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIA RICCI
Director Técnico - Poderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 13611-09/2018

Página 33 de 36

Página 33 de 36



Instruir a la paciente a informar de inmediato a su médico si está en período de lactancia o planea estarlo. Se desconoce si **Xigduo® XR** se excreta en la leche materna; sin embargo, en base a datos sobre animales, **Xigduo® XR** puede causar daño a los lactantes.

Informar a los pacientes que las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de **Xigduo® XR** son infecciones micóticas genitales en mujeres, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, diarrea, cefalea, náuseas y vómitos.

Instruir a los pacientes que **Xigduo® XR** debe tragarse entero y no debe triturarse o masticarse, y que los ingredientes inactivos pueden ocasionalmente ser eliminados en las heces como una masa blanda que puede parecer el comprimido original.

Instruir a los pacientes que **Xigduo® XR** debe tomarse solamente como fue indicado. Si se omite una dosis, asesorar a los pacientes de tomarla tan pronto lo recuerden salvo que ya sea casi el momento de la próxima dosis, en cuyo caso los pacientes deben saltar la dosis omitida y tomar el medicamento al momento programado regularmente. Aconsejar a los pacientes que no tomen 2 comprimidos de **Xigduo® XR** al mismo tiempo, salvo que haya sido indicado así por el médico.

Acidosis láctica

Informar a los pacientes sobre los riesgos de la acidosis láctica debido al componente de la metformina y sus síntomas y afecciones que predisponen a su desarrollo (ver *Advertencias y Precauciones*). Informar a los pacientes de discontinuar el tratamiento con **Xigduo® XR** de inmediato y avisar sin demora a su médico si presentan hiperventilación inexplicable, mialgias, malestar general, somnolencia inusual, mareos, latidos cardíacos lentos o irregulares, sensación de frío (especialmente en las extremidades) u otros síntomas inespecíficos. Los síntomas gastrointestinales son frecuentes al principio del tratamiento con metformina y pueden producirse al inicio del tratamiento con **Xigduo® XR**; no obstante, informar a los pacientes sobre consultar a su médico si desarrollan síntomas inexplicables. Si aparecen síntomas gastrointestinales después de la estabilización, es poco probable que se relacionen con el fármaco; sin embargo, la aparición de síntomas justifica una evaluación para determinar si se deben a la acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Aconsejar a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras toma **Xigduo® XR** (ver *Advertencias y Precauciones*).

Informar a los pacientes sobre la importancia de someterse a estudios regulares de la función renal y de parámetros hematológicos durante el tratamiento con **Xigduo® XR** (ver *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Instruir a los pacientes en cuanto a informar al médico que están tomando **Xigduo® XR** antes de cualquier cirugía o procedimiento radiológico, ya que puede requerirse la discontinuación temporaria de **Xigduo® XR** hasta que se haya confirmado que la función renal se encuentra normal (ver *Advertencias y Precauciones*).

Hipotensión

Informar a los pacientes que se puede producir hipotensión sintomática con **Xigduo® XR** y asesorarlos de ponerse en contacto con el médico si experimentan dichos síntomas (ver *Advertencias y Precauciones*). Informar a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión, y de consumir líquido adecuadamente.

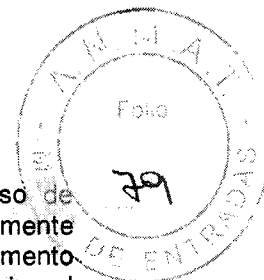
Cetoacidosis

Informar a los pacientes que la cetoacidosis es una enfermedad grave con riesgo de vida. Se reportaron casos de cetoacidosis durante el uso de dapagliflozina. Instruir a los pacientes sobre comprobar los niveles de cetonas (cuando es posible) si los síntomas consistentes con la cetoacidosis se producen incluso si la glucosa en sangre no es elevada. Si se presentan síntomas de cetoacidosis (incluyendo náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, y dificultad para respirar) instruir a los pacientes a discontinuar **Xigduo® XR** y recurrir a atención médica inmediatamente (ver *Advertencias y Precauciones*).

Lesión renal aguda

IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 34 de 36



Informar a los pacientes que se reportó lesión renal aguda durante el uso de dapagliflozina. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si han reducido la ingesta oral (debido a enfermedad aguda o ayuno) o si tienen aumento de pérdidas de líquidos (debido a vómitos, náuseas, diarrea o exposición excesiva al calor), ya que puede ser apropiado discontinuar temporariamente el uso de **Xigduo® XR** en dichas circunstancias (ver *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones del tracto urinario

Informar a los pacientes sobre el potencial de infecciones del tracto urinario. Proveerles información sobre los síntomas de infecciones del tracto urinario. Aconsejarles recurrir a atención médica si experimentan dichos síntomas (ver *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones micóticas genitales en mujeres (ej. Vulvovaginitis)

Informar a las pacientes que pueden producirse infecciones vaginales por hongos y proveerles información sobre los signos y síntomas de las infecciones vaginales por hongos. Aconsejarlas sobre opciones de tratamiento y cuándo recurrir a atención médica (ver *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones micóticas genitales en hombres (ej. Balanitis)

Informar a los pacientes que pueden producirse infecciones micóticas por hongos en el pene (ej. balanitis o balanopostitis), especialmente en pacientes con antecedentes previos. Proveerles información sobre los signos y síntomas de balanitis y balanopostitis (erupción o enrojecimiento de las glándulas o prepucio del pene). Aconsejarles sobre opciones de tratamiento y cuándo recurrir a atención médica (ver *Advertencias y Precauciones*).

Reacciones de hipersensibilidad

Informar a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias (ej. urticaria y angioedema) con los componentes de **Xigduo® XR**. Aconsejar a los pacientes en cuanto a reportar de inmediato todo signo o síntoma que pudiera sugerir una reacción alérgica o angioedema, y discontinuar el fármaco hasta haber consultado al médico tratante.

Cáncer de vejiga

Informar a los pacientes en cuanto a reportar de inmediato todo signo de hematuria macroscópica u otro síntoma que pudiera estar potencialmente relacionado con el cáncer de vejiga.

Pruebas de Laboratorio

Debido al mecanismo de acción de la dapagliflozina, los pacientes que toman **Xigduo® XR** darán positivo en las pruebas de glucosa en orina.

PRESENTACIONES:

Xigduo® XR 5mg/500mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Xigduo® XR 10mg/500mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Xigduo® XR 5mg/1000mg: Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

Xigduo® XR 10mg/1000mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, State Road#3, Km 77,5 Humacao, Puerto Rico 00791.

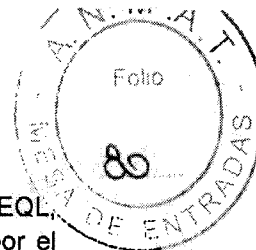
Acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

IE 2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

Página 35 de 36

FARM JUL
Director Técnico
AstraZeneca
M.N. 15511 - M.P. 20180

página 35 de 36



Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.043. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Xigduo® XR es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26567727-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Noviembre de 2017

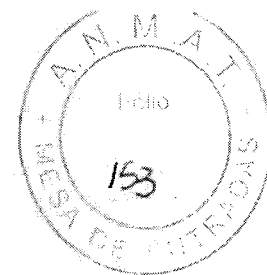
Referencia: prospectos 13017-17-6 certif 58.043

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.02 13:18:07 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.02 13:18:07 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)

Xigduo® XR

Dapagliflozina 5 mg/Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 500 mg
Dapagliflozina 5 mg/Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 1000 mg
Dapagliflozina 10 mg/Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 500 mg
Dapagliflozina 10 mg/Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada 1000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Xigduo® XR?

Xigduo® XR puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Acidosis Láctica.** El clorhidrato de metformina, uno de los principios activos de Xigduo® XR, puede causar un efecto adverso raro, pero grave, denominado acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede ser mortal. La acidosis láctica constituye una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

Deje de tomar Xigduo® XR y llame a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos de acidosis láctica:

- siente frío en sus manos o pies
- siente mareos o aturdimiento
- tiene latidos cardíacos lentos o irregulares
- se siente muy débil y cansado
- tiene dolor muscular inusual (anormal)
- tiene dificultad para respirar
- tiene somnolencia inusual o duerme más de lo normal
- tiene dolores estomacales, náuseas o vómitos

La mayoría de las personas que han tenido acidosis láctica con metformina presentan otras cosas, que combinadas con el uso de metformina, dan lugar a la acidosis láctica. Informe a su médico si presenta alguna de las siguientes condiciones, debido a que tiene una mayor probabilidad de desarrollar acidosis láctica con Xigduo® XR si usted:

- tiene problemas renales serios o sus riñones se encuentran afectados por ciertas pruebas de rayos X que utilizan un medio de contraste inyectable, tiene problemas hepáticos
- bebe alcohol muy seguido o bebe mucho alcohol en poco tiempo ("borracheras" ocasionales)
- se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede ocurrir si está enfermo y tiene fiebre, vómitos o diarrea. También se puede deshidratar al transpirar mucho con la actividad o el ejercicio físico sin beber suficiente líquido.
- se somete a una cirugía
- sufre un ataque cardíaco, una infección grave o un accidente cerebro vascular

La mejor manera de evitar que tenga un problema de acidosis láctica asociada a metformina es informarle a su médico si usted tiene algún problema de la lista antes mencionada. Si presenta alguna de las condiciones anteriores su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con Xigduo® XR por un tiempo.

Xigduo® XR puede tener otros efectos adversos graves. Ver "¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Xigduo® XR?"

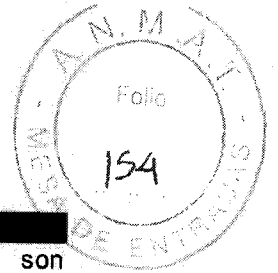
IF-2017-16567777-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 7

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

página 1 de 7

M.N. 15611 - N.P. 20190



¿Qué es Xigduo® XR?

- Xigduo® XR es un medicamento antidiabético cuyos principios activos son dapagliflozina y clorhidrato de metformina. Xigduo® XR se usa junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el control de azúcar en sangre (glucosa) en adultos con diabetes tipo 2 cuando el tratamiento con dapagliflozina o con metformina no controló su azúcar en sangre.
- Xigduo® XR no es para personas con diabetes tipo 1.
- Xigduo® XR no es para personas con cetoacidosis diabética (elevación de las de cetonas en la sangre o la orina).
- Se desconoce si Xigduo® XR es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar Xigduo® XR?

No tome Xigduo® XR si usted:

- tiene problemas renales moderados a graves o está en diálisis.
- es alérgico a dapagliflozina, clorhidrato de metformina, o a alguno de los componentes de Xigduo® XR. La lista completa de componentes de Xigduo® XR figura al final de este prospecto.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a Xigduo® XR pueden incluir:

- erupción cutánea
- manchas rojas elevadas en la piel (ronchas)
- inflamación de la cara, labios, lengua y garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar

Si presenta algunos de estos síntomas, deje de tomar Xigduo® XR y póngase en contacto con su médico o acuda a la sala de emergencia del hospital más cercano de inmediato.

- presenta una afección denominada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (elevación de las concentraciones de cetonas en sangre u orina).

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar Xigduo® XR?

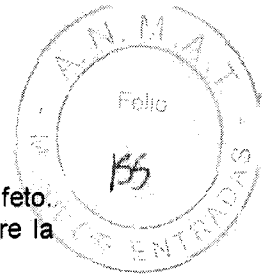
Antes de tomar Xigduo® XR, informe a su médico si:

- tiene diabetes tipo 1 o ha tenido cetoacidosis diabética
- tiene problemas renales moderados a graves
- tiene problemas hepáticos
- tiene antecedentes de infecciones del tracto urinario o problemas al orinar
- tiene problemas cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva
- está por someterse a una cirugía
- está comiendo menos debido a una enfermedad, cirugía o un cambio en su dieta
- tiene o ha tenido problemas con su páncreas, incluyendo pancreatitis o cirugía en su páncreas
- bebe alcohol muy seguido o bebe mucho alcohol en "borracheras" ocasionales
- va a recibir una inyección con agentes de contraste para un procedimiento con rayos X. En estas situaciones, será necesario suspender el tratamiento con Xigduo® XR durante un breve período. Pregunte a su médico cuándo debe dejar de tomar Xigduo® XR y cuándo debe reanudar el tratamiento (Ver *¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Xigduo® XR?*)
- será sometido a una cirugía y no podrá comer ni beber mucho. Será necesario suspender el tratamiento con Xigduo® XR durante un breve período. Pregunte a su médico cuándo debe dejar de tomar Xigduo® XR y cuándo debe reanudar el tratamiento (Ver *¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Xigduo® XR?*)
- tiene o ha tenido cáncer de vejiga

IF-2017-26567777-APN-DERM#ANMAT

Página 2 de 7

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
Así, página 2 de 7
M.N. 15611 - F.M.P. 13180



- está embarazada o planea quedar embarazada. **Xigduo® XR** puede dañar al feto. Si está embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico sobre la mejor manera para controlar su azúcar en sangre
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si **Xigduo® XR** pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras toma **Xigduo® XR**

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

Xigduo® XR puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y viceversa. Informe especialmente a su médico si toma:

- diuréticos
- rifampina (usado para tratar o prevenir la tuberculosis)
- fenitoína o fenobarbital (usado para controlar convulsiones)
- ritonavir (usado para tratar infecciones por VIH)
- digoxina (usado para tratar problemas cardíacos)

Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro si su medicamento está incluido entre los mencionados previamente.

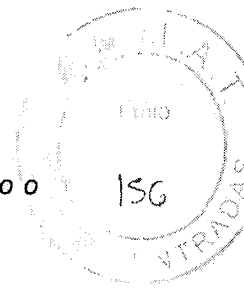
Sepa sobre los medicamentos que toma. Mantenga una lista de los que está tomando y muéstrele a su médico.

¿Cómo debo tomar Xigduo® XR?

- Tome **Xigduo® XR** exactamente como le indicó su médico.
- No cambie su dosis de **Xigduo® XR** sin consultar a su médico.
- Tome **Xigduo® XR** por vía oral una vez al día con alimentos para reducir la posibilidad de malestar estomacal. Consulte a su médico cuál es el mejor momento del día para usted.
- Trague los comprimidos **Xigduo® XR** enteros. No los triture, divida ni mastique.
- Es posible que a veces elimine en las heces (movimiento intestinal) una masa blanda parecida a los comprimidos **Xigduo® XR**.
- Si está expuesto a ciertos tipos de estrés físico como fiebre, traumatismo (por ejemplo, tras un accidente de tránsito), infección, o cirugía, podría ser necesario modificar la dosis de su medicamento antidiabético. Informe a su médico si tiene alguno de estos problemas de inmediato y siga sus instrucciones.
- Siga la dieta y el programa de ejercicio que le haya prescrito durante el tratamiento con **Xigduo® XR**.
- Su médico le indicará algunos análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con **Xigduo® XR** y durante el mismo.
- Su médico le indicará regularmente análisis de sangre para el control de la diabetes, que incluirán el nivel de azúcar en sangre y la A1C.
- Siga las instrucciones de su médico para tratar el bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia). Indique a su médico si el bajo nivel de azúcar en la sangre es un problema para usted.
- Si olvida una dosis de **Xigduo® XR**, tómela tan pronto lo recuerde. Si ya es casi el momento de la próxima dosis, saltar la dosis olvidada y tomar el medicamento al momento programado regularmente. No tome 2 comprimidos de **Xigduo® XR** al mismo tiempo salvo que se lo indique su médico.
- Si toma demasiado **Xigduo® XR**, llame a su médico o acuda a la sala de emergencia del hospital más cercano de inmediato.

IF-2017-26567777-APN-DERM#ANMAT

Página 3 de 7



Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Qué debo evitar mientras tomo Xigduo® XR?

- Evite consumir alcohol muy a menudo, o beber mucho alcohol en poco tiempo ("borrachera"). Puede aumentarle las posibilidades de experimentar efectos adversos graves.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Xigduo® XR?

Xigduo® XR puede causar efectos adversos graves, tales como:

(Ver *¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Xigduo® XR?*)

- **deshidratación.** Xigduo® XR puede causar deshidratación en algunas personas (pérdida de agua corporal y sal). La deshidratación puede provocar que se sienta mareado, tenga sensación de desmayo, aturcido, o débil, especialmente al ponerse de pie (hipotensión ortostática).

Usted puede estar en un mayor riesgo de deshidratación si:

- tiene baja presión arterial
- toma medicamentos para bajar la presión arterial, incluyendo diuréticos
- tiene 65 años de edad o más
- está haciendo una dieta con bajo contenido de sodio
- tiene problemas renales

Consulte a su médico sobre cómo puede evitar la deshidratación e incluso cuánto líquido tiene que beber diariamente.

- **cetoacidosis (aumento de cetonas en la sangre u orina).** La cetoacidosis se ha presentado en personas con **diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2**, durante el tratamiento con dapagliflozina, uno de los medicamentos de Xigduo® XR. La cetoacidosis es una enfermedad grave, que puede necesitar ser tratada en un hospital. La cetoacidosis puede llevar a la muerte. **La cetoacidosis puede ocurrir con Xigduo® XR incluso si su azúcar en sangre es inferior a 250 mg/dl. Deje de tomar Xigduo® XR y llame a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguiente síntomas:**

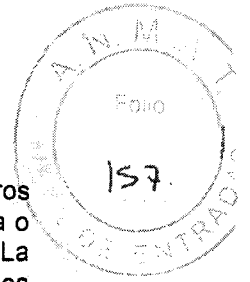
- náuseas
- vómitos
- dolor en la zona estomacal (abdominal)
- cansancio
- dificultad para respirar

Si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Xigduo® XR, de ser posible comprobar cetonas en su orina, incluso si el azúcar en sangre es inferior a 250 mg/dl.

- **problemas renales.** Se produjo lesión renal repentina en personas que tomaron Xigduo® XR. Consulte a su médico de inmediato si usted:
 - redujo la cantidad de alimentos o líquidos que consume, por ejemplo, si está enfermo y no puede comer
 - comienza a perder líquidos de su cuerpo por ejemplo, a causa de vómitos, diarrea o por estar mucho tiempo bajo el sol
- **infecciones graves del tracto urinario.** Infecciones graves del tracto urinario que pueden dar lugar a la hospitalización se produjeron en personas que estaban tomando dapagliflozina, uno de los medicamentos de Xigduo® XR. Consulte a su médico si presenta algún signo o síntoma de una infección del tracto urinario como sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia, necesidad de orinar inmediatamente, dolor en la parte inferior de su estómago (pelvis) o sangre en la orina. A veces, las personas también pueden tener fiebre, dolor de espalda, náuseas o vómitos.

IF-2017-26567777-APN-DERM#ANMAT

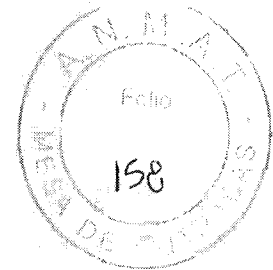
Página 4 de 7



- **bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Si toma **Xigduo® XR** con otros medicamentos que pueden provocar la disminución del azúcar, como sulfonilurea o insulina, su riesgo de experimentar bajo nivel de azúcar en sangre es mayor. La dosis de sulfonilurea o insulina debe ser reducida mientras toma **Xigduo® XR**. Los signos o síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre pueden incluir:
 - cefalea
 - temblores o sensación de agitación
 - mareos
 - debilidad
 - sudoración
 - latidos cardíacos rápidos
 - confusión
 - somnolencia
 - irritabilidad
 - hambre
- **bajo nivel de Vitamina B₁₂ (deficiencia de Vitamina B₁₂).** El uso de metformina durante largos períodos de tiempo puede causar una disminución en la cantidad de vitamina B₁₂ en su sangre, especialmente si ha tenido niveles bajos de vitamina B₁₂ previamente. Su médico realizará análisis de sangre para controlar los niveles de vitamina B₁₂.
- **infección vaginal por hongos.** Las mujeres que toman **Xigduo® XR** pueden experimentar infecciones vaginales por hongos. Los síntomas que incluyen una infección vaginal por hongos son:
 - olor vaginal
 - flujo vaginal blanco o amarillento (el flujo puede ser grumoso o parecerse a queso)
 - picazón vaginal
- **infección del pene por hongos (balanitis).** Los hombres que toman **Xigduo® XR** pueden experimentar infección por hongos en la piel alrededor del pene. Ciertos hombres que no están circuncidados pueden presentar inflamación del pene que puede hacer difícil retraer la piel alrededor de la punta del pene. Otros síntomas de infección del pene por hongos incluyen:
 - enrojecimiento, picazón, o inflamación del pene
 - erupción en el pene
 - flujo del pene con mal olor
 - dolor en la piel alrededor del peneConsulte a su médico acerca de qué hacer si experimenta alguno de los síntomas de una infección por hongos en la vagina o el pene. Su médico le puede sugerir que utilice un medicamento anti-micótico de venta libre. Consulte a su médico de inmediato si usa un medicamento anti-micótico de venta libre y sus síntomas no desaparecen.
- **incremento de grasas en la sangre (colesterol malo o LDL)**
- **cáncer de vejiga.** En estudios de dapagliflozina en personas con diabetes, se observó mayor número de casos de cáncer de vejiga en personas tratadas con dapagliflozina que en personas que tomaban otros medicamentos contra la diabetes. Hubo pocos casos como para saber si el cáncer de vejiga se relacionaba con la dapagliflozina. No debe tomar **Xigduo® XR** si padece de cáncer de vejiga. Informe a su médico de inmediato si experimenta algunos de los siguientes síntomas:
 - sangre o color rojo en la orina
 - dolor al orinar

Los efectos adversos más frecuentes de Xigduo® XR incluyen:

- infecciones vaginales por hongos e infecciones del pene por hongos
- diarrea



- cefalea
- congestión o secreción nasal y dolor de garganta
- náuseas y vómitos

Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso que le molesta o no desaparece.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de **Xigduo® XR**. Para obtener más información, consulte con su médico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos adversos.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

¿Cómo debo conservar Xigduo® XR?

- Conservar **Xigduo® XR** a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, en su envase original.
- Mantenga **Xigduo® XR** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Cada comprimido recubierto de **Xigduo® XR 5 mg/500 mg** contiene: 5 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y FD&C Amarillo No. 6/laca de aluminio Amarillo Ocaso FCF.

Cada comprimido recubierto de **Xigduo® XR 10 mg/500 mg** contiene: 10 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxidos de hierro.

Cada comprimido recubierto de **Xigduo® XR 5 mg/1000 mg** contiene: 5 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxidos de hierro.

Cada comprimido recubierto de **Xigduo® XR 10 mg/1000 mg** contiene: 10 mg de dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol) y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa sódica e hipromelosa 2208, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxidos de hierro.

Contenido del envase de Xigduo® XR

Xigduo® XR 5 mg/500 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Xigduo® XR 10 mg/500 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Xigduo® XR 5 mg/1000 mg: Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

Xigduo® XR 10 mg/1000 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Xigduo® XR

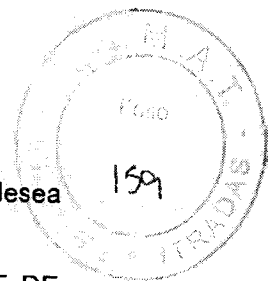
No utilice **Xigduo® XR** para una enfermedad diferente de aquella para la que se le prescribió. No le de **Xigduo® XR** a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarles.

IF 2017-26567777-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 7

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico
AstraZeneca S.p.A.
M.N. 15011 N.P.

página 6 de 7



Este prospecto resume la información más importante sobre **Xigduo® XR**. Si desea más información, consulte a su médico.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado en: Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company, State Road#3, Km 77,5 Humacao, Puerto Rico 00791.

Acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.043. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Xigduo® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26567777-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 13017-17-6 certif 58.043

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.02 13:18:25 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.02 13:18:25 -03'00'