



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-9070-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 27 de Octubre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000490-22-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000490-22-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FANTERMET 10/1000 - FANTERMET 5/1000 y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 10/02/2023 10:36:46, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 10/02/2023 10:36:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 22/07/2022 16:27:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 22/07/2022 16:27:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 10/02/2023 10:36:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 10/02/2023 10:36:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION11.PDF / 0 - 10/02/2023 10:36:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION12.PDF / 0 - 10/02/2023 10:36:46 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma MONTE VERDE S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 08/09/2023 13:15:21 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000490-22-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.10.27 16:04:53 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**FANTERMET® 10/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 10 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

### **FÓRMULA:**

*Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 10 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:*

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	10,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Carboximetilcelulosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	
Lactosa	
Polietilenglicol	
Dióxido de titanio (CI: 77891)	
Galato de propilo	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	

### **POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

### **CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### **FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## INFORMACIÓN PARA PACIENTE

**FANTERMET® 5/1000**  
**FANTERMET® 10/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 5 MG + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 MG**  
**DAPAGLIFLOZINA 10 MG + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 MG**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.
- 3- ¿Cómo tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000?
- 4- Posibles efectos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

### **1- ¿QUÉ ES FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 contiene 2 medicamentos llamados dapagliflozina y metformina.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 se utiliza en adultos con diabetes mellitus tipo 2:

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

- Para mejorar el control del azúcar en la sangre (glucosa) junto con la dieta y el ejercicio.
- Que tienen enfermedad cardiovascular conocida o múltiples factores de riesgo cardiovascular y se necesita dapagliflozina para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Que tienen insuficiencia cardíaca (cuando el corazón es débil y no puede bombear suficiente sangre al resto del cuerpo) y se necesita dapagliflozina para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Para reducir el riesgo de un mayor empeoramiento de su enfermedad renal, enfermedad renal en etapa terminal, muerte por enfermedad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 no debe ser utilizado por personas con diabetes tipo 1, ya que FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre o la orina) en personas con diabetes tipo 1.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 es solo para uso en adultos con diabetes mellitus tipo 2, debido al componente metformina.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 no se usa para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con ciertas formas genéticas de enfermedad renal poliquística, o que están tomando o han recibido recientemente terapia inmunosupresora para tratar la enfermedad renal. Si tiene estas condiciones, no se espera que FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 funcione para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

## **2- ANTES DE TOMAR FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000:**

### **No tome FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 si:**

- Tiene problemas renales graves o está en diálisis.
- Es alérgico a dapagliflozina, a metformina o cualquiera de los ingredientes de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000. Los síntomas de una reacción alérgica grave a FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 pueden incluir:

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

- . Erupción cutánea.
- . Manchas rojas elevadas en la piel (urticaria).
- . Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar.

Si tiene alguno de estos síntomas, deje de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y comuníquese con su médico o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

- Tiene una afección llamada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en sangre u orina).

### **Tenga especial cuidado:**

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

#### Acidosis láctica:

Metformina, uno de los componentes de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000, puede causar una afección rara pero grave llamada acidosis láctica (acumulación de un ácido en la sangre) que puede provocar la muerte. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en el hospital.

Deje de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían ser signos de acidosis láctica:

- Siente frío en las manos o los pies
- Se siente mareado o aturdido
- Tiene un ritmo cardíaco lento o irregular
- Se siente muy débil o cansado
- Tiene dolor muscular inusual (no normal)
- Tiene problemas para respirar
- Siente somnolencia inusual o duerme más de lo habitual
- Tiene dolores de estómago, náuseas o vómitos

La mayoría de las personas que han tenido acidosis láctica con metformina tienen otras cosas que, combinadas con el uso de metformina, llevaron a la acidosis láctica. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes, porque tiene una mayor probabilidad de tener acidosis láctica con FANTERMET



5/1000 - FANTERMET 10/1000 si:

- Tiene problemas renales graves o sus riñones se ven afectados por ciertas pruebas de rayos X que usan un medio de contraste inyectable.
- Tiene problemas hepáticos.
- Bebe alcohol con mucha frecuencia, o bebe mucho alcohol a corto plazo (en exceso).
- Se deshidrató (perdió una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si tiene fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando suda mucho con la actividad o el ejercicio y no bebe suficientes líquidos.
- Debe someterse a una cirugía.
- Tiene síntomas nuevos o que empeoran de insuficiencia cardíaca congestiva, como dificultad para respirar o aumento de líquidos o hinchazón de las piernas.
- tiene un ataque al corazón, una infección grave o un derrame cerebral.
- Tiene 65 años de edad o más.

La mejor manera de evitar tener un problema con la acidosis láctica debido a metformina es informarle a su médico si tiene alguno de los problemas de la lista anterior. Su médico puede decidir suspender su FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 por un tiempo si tiene alguna de estas cosas.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede tener otros efectos secundarios graves. Consulte "Posibles efectos adversos".

Antes de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000, debe informarle a su médico si:

- Tiene diabetes tipo 1 o ha tenido cetoacidosis diabética.
- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene antecedentes de infecciones del tracto urinario o problemas para orinar.
- Tiene antecedentes de infección de la vagina o el pene.
- Tiene problemas cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tiene 65 años de edad o más.
- Lo van a operar y no podrá comer ni beber. Su médico puede indicarle

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

dejar de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 antes de someterse a una cirugía. Hable con su médico si va a someterse a una cirugía sobre cuándo dejar de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y cuándo comenzar nuevamente (vea acidosis láctica).

- Está comiendo menos, o hay un cambio en su dieta.
- Tiene o ha tenido problemas con su páncreas, incluyendo pancreatitis o cirugía en su páncreas.
- Bebe alcohol con mucha frecuencia, o bebe mucho alcohol a corto plazo (en exceso).
- Va a recibir una inyección con agentes de contraste para un procedimiento de rayos X. Es posible que sea necesario suspender la toma de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 por un corto tiempo. Hable con su médico sobre cuándo debe dejar de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y cuándo debe comenzar de nuevo con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 (vea acidosis láctica).
- Tiene niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> en la sangre.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando o planea amamantar.
- Es una persona que no ha pasado por la menopausia (premenopáusicas) que no tiene períodos regularmente o en absoluto. FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede provocar la liberación de un óvulo de un ovario en una persona (ovulación). Esto puede aumentar su probabilidad de quedar embarazada. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada mientras toma FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

### **Tenga en cuenta que:**

No se sabe si FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

Informe especialmente a su médico si toma:

- Diuréticos.
- Rifampicina (para tratar o prevenir la tuberculosis).
- Fenitoína (para controlar las convulsiones).
- Digoxina (para tratar problemas cardíacos).

Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro de si su medicamento se encuentra en la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando deba comprar un nuevo medicamento.

Evite beber alcohol con mucha frecuencia, o beber mucho alcohol en un corto período de tiempo (beber en exceso). Puede aumentar sus posibilidades de sufrir efectos secundarios graves.

Consulte con su médico antes de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 si está embarazada o en período de lactancia.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede dañar a su bebé por nacer. Si está embarazada o planea quedar embarazada, hable con su médico sobre la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en la sangre.

No se sabe si FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000. No debe amamantar si toma FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

### **3- ¿CÓMO TOMAR FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000?**

Tome FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 exactamente como se lo indique su médico.

No cambie su dosis de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 sin hablar con su médico.

Tome FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 por vía oral 1 vez al día con las comidas para reducir la posibilidad de malestar estomacal. Hable con su médico sobre cuál es el mejor momento del día para usted.

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

Trague el comprimido de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 entero. No triture, corte ni mastique el comprimido.

Cuando su cuerpo está bajo algún tipo de estrés, como fiebre, trauma (como un accidente automovilístico), infección o cirugía, la cantidad de medicamento para la diabetes que necesita puede cambiar. Informe a su médico de inmediato si tiene alguna de estas afecciones y siga las instrucciones de su médico.

Siga la dieta y el programa de ejercicios prescritos mientras toma FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 hará que su orina dé positivo en glucosa.

Su médico puede realizar ciertos análisis de sangre antes de que comience con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y durante su tratamiento.

Su médico controlará su diabetes con análisis de sangre regulares, incluidos sus niveles de azúcar en la sangre y su A1c.

Siga las instrucciones de su médico para tratar el nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Hable con su médico si el nivel bajo de azúcar en la sangre es un problema para usted.

**Si olvidó tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000:**

Si olvida una dosis de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000, tómela tan pronto como lo recuerde. Si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y tome el medicamento a la próxima hora programada regularmente.

**Si tomó más FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 del que debe:**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

**TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247**

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede causar efectos secundarios graves que incluyen:

Deshidratación:

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede hacer que algunas personas se deshidraten (pérdida de agua corporal y sal). La deshidratación puede causarle mareos, desmayos, aturdimiento o debilidad, especialmente cuando se pone de pie (hipotensión ortostática).

Ha habido informes de lesión renal repentina en personas con diabetes mellitus tipo 2 que estaban tomando dapagliflozina, uno de los componentes de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

Puede tener un mayor riesgo de deshidratación si:

- Toma medicamentos para bajar la presión arterial, incluyendo diuréticos
- Tiene 65 años de edad o más
- Hace una dieta baja en sal
- Tiene problemas renales

Hable con su médico sobre lo que puede hacer para prevenir la deshidratación, incluyendo la cantidad de líquido que debe beber diariamente. Llame a su médico de inmediato si reduce la cantidad de alimentos o líquidos que bebe, por ejemplo, si no puede comer o comienza a perder líquidos de su cuerpo, por ejemplo, por vómitos, diarrea o por estar expuesto al sol demasiado tiempo.

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

### Cetoacidosis (aumento de cetonas en la sangre o la orina):

Se ha producido cetoacidosis en personas que tienen diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2, durante el tratamiento con dapagliflozina, uno de los medicamentos de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

La cetoacidosis también ha ocurrido en personas con diabetes que estaban enfermas o que se sometieron a una cirugía durante el tratamiento con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000. La cetoacidosis es una afección grave que puede necesitar tratamiento en un hospital. La cetoacidosis puede conducir a la muerte. La cetoacidosis puede ocurrir con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 incluso si su nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl.

Deje de tomar FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y llame a su médico de inmediato o vaya al hospital más cercano si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Náuseas.
- Cansancio.
- Vómitos.
- Dificultad para respirar.
- Dolor en el área del estómago (abdominal).

Si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000, si es posible, verifique si hay cetonas en la orina, incluso si su nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl.

### Infecciones graves del tracto urinario:

Se han producido infecciones graves del tracto urinario que pueden llevar a la hospitalización en personas que están tomando dapagliflozina, uno de los componentes de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000. Informe a su médico si tiene signos o síntomas de una infección del tracto urinario, como una sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia, necesidad de orinar de inmediato, dolor en la parte inferior del estómago (pelvis), o sangre en la orina.

A veces, también puede tener fiebre, dolor de espalda, náuseas o vómitos.

Nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia):

Si toma FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 con otro medicamento que puede causar un nivel bajo de azúcar en la sangre, como sulfonilureas o insulina, su riesgo de tener un nivel bajo de azúcar en la sangre es mayor. Es posible que sea necesario reducir la dosis de su medicamento, de la sulfonilurea o de insulina mientras toma FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden incluir:

- Dolor de cabeza.
- Debilidad.
- Confusión.
- Irritabilidad.
- Temblar o sentirse nervioso.
- Transpiración.
- Somnolencia.
- Hambre.
- Mareo.
- Latidos cardíacos acelerados.

Una infección bacteriana rara pero grave que causa daño al tejido debajo de la piel (fascitis necrotizante) en el área entre y alrededor del ano y los genitales (perineo):

Ha ocurrido fascitis necrotizante del perineo en mujeres y hombres que toman dapagliflozina, uno de los componentes FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000. La fascitis necrotizante del perineo puede llevar a la hospitalización, puede requerir múltiples cirugías y puede provocar la muerte.

Busque atención médica de inmediato si tiene fiebre o se siente muy débil, cansado o incómodo (malestar general) y desarrolla alguno de los siguientes síntomas en el área entre y alrededor del ano y los genitales:

- Dolor
- Sensibilidad
- Hinchazón
- Enrojecimiento de la piel (eritema).

### Baja vitamina B<sub>12</sub> (deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>):

El uso de metformina durante largos períodos de tiempo puede causar una disminución en la cantidad de vitamina B<sub>12</sub> en la sangre, especialmente si ha tenido niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> anteriormente. Su médico puede realizar análisis de sangre para verificar sus niveles de vitamina B<sub>12</sub>.

### Candidiasis vaginal:

Las mujeres que toman FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 pueden tener candidiasis vaginal.

Los síntomas de una candidiasis vaginal incluyen:

- Olor vaginal.
- Flujo vaginal blanco o amarillento (el flujo puede ser grumoso o parecerse a la ricota).
- Comezón vaginal.

### Candidiasis del pene (balanitis o balanopostitis):

Los hombres que toman FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 pueden contraer una candidiasis en la piel alrededor del pene. Ciertos hombres que no están circuncidados pueden tener el pene hinchado que dificulta retirar la piel alrededor de la punta del pene.

Otros síntomas de una candidiasis del pene incluyen:

- Enrojecimiento, picazón o hinchazón del pene.
- Erupción del pene.
- Secreción maloliente del pene.
- Dolor en la piel alrededor del pene.

Hable con su médico sobre qué hacer si tiene síntomas de candidiasis en la vagina o el pene.

Su médico puede sugerirle que use un medicamento antimicótico. Hable con su médico de inmediato si usa un medicamento antimicótico y sus síntomas no desaparecen.



Los efectos secundarios más frecuentes de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 incluyen:

- Candidiasis vaginal.
- Nariz tapada o mucosa y dolor de garganta.
- Diarrea.
- Infección del tracto urinario.
- Dolor de cabeza.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.**

**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**

**O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.**

#### **5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 25° C.

#### **6- INFORMACIÓN ADICIONAL:**

##### **Fórmula:**

***Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 5 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:***

Metformina Clorhidrato	1000,000 mg
Dapagliflozina	5,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Carboximetilcelulosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	
Lactosa	

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

Polietilenglicol  
Dióxido de titanio (CI: 77891)  
Galato de propilo  
Opadry blanco  
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)

***Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 10 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:***

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	10,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Carboximetilcelulosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	
Lactosa	
Polietilenglicol	
Dióxido de titanio (CI: 77891)	
Galato de propilo	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO:** MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 2022\_DB\_V01\_ARG

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**Fecha de última revisión:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843

DAPA + METFOR\_INFO PCTE\_SUST\_FDA\_ABR 20



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE PROSPECTO

**FANTERMET® 5/1000**  
**FANTERMET® 10/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 5 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**  
**DAPAGLIFLOZINA 10 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

### **FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

***Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 5 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:***

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	5,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	230,0000 mg
Carboximetilcelulosa sódica	50,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	13,0000 mg
Estearato de magnesio	7,0000 mg
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	100,0000 mg
Lactosa	12,0000 mg
Polietilenglicol	1,0000 mg
Dióxido de titanio (CI: 77891)	24,5000 mg
Galato de propilo	2,5000 mg
Opadry blanco	27,8000 mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	2,2000 mg

***Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 10 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:***

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	10,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	230,0000 mg
Carboximetilcelulosa sódica	50,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	13,0000 mg
Estearato de magnesio	7,0000 mg
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	100,0000 mg
Lactosa	12,0000 mg

Polietilenglicol	1,0000 mg
Dióxido de titanio (CI: 77891)	24,5000 mg
Galato de propilo	2,5000 mg
Opadry blanco	28,8000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	1,2000 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Clasificación ATC: A10BD15

### **INDICACIONES:**

FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Dapagliflozina está indicada para reducir:

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

Limitaciones de uso:

- FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 no se recomienda para pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes.
- Debido al componente metformina, el uso de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está limitado a adultos con diabetes mellitus tipo 2 para todas las indicaciones.

- No se recomienda FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística o pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora para la enfermedad renal. No se espera que FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 sea efectivo en estas poblaciones.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

### **Mecanismo de acción:**

#### Dapagliflozina:

El cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz tubular. Dapagliflozina es un inhibidor de SGLT2. Al inhibir SGLT2, dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa filtrada y, por lo tanto, promueve la excreción urinaria de glucosa.

Dapagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta el suministro de sodio al túbulo distal. Esto puede influir en varias funciones fisiológicas que incluyen, entre otras, la reducción de la carga previa y posterior del corazón y la regulación a la baja de la actividad simpática, y la disminución de la presión intraglomerular que se cree que está mediada por una mayor retroalimentación tubuloglomerular.

#### Metformina:

Metformina es un agente antihiper glucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. Metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación y utilización de glucosa periférica. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día pueden disminuir.

### **Efectos farmacodinámicos:**

#### Dapagliflozina:

Se observaron aumentos en la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 luego de la administración de dapagliflozina. Las dosis de dapagliflozina de 5 o 10 mg por día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas resultaron en la excreción de aproximadamente 70 gramos de glucosa en la orina por día. Se observó una excreción de glucosa casi máxima con la dosis diaria de dapagliflozina de 20 mg. Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también produce aumentos en el volumen urinario. Después de suspender dapagliflozina, en promedio, la elevación de la excreción urinaria de glucosa se aproxima al valor inicial en unos 3 días para la dosis de 10 mg.

#### Electrofisiología cardíaca:

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

Además, no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc luego de dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada) de dapagliflozina en sujetos sanos.

#### **Farmacocinética:**

##### Dapagliflozina + metformina:

La administración de la combinación de dapagliflozina + metformina en sujetos sanos después de una comida estándar en comparación con el estado en ayunas resultó en el mismo grado de exposición tanto para dapagliflozina como para metformina de liberación prolongada. En comparación con el estado de ayuno, la comida estándar produjo una reducción del 35% y un retraso de 1 a 2 horas en las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina. Este efecto de los alimentos no se considera clínicamente significativo.

Los alimentos no tienen un efecto relevante sobre la farmacocinética de metformina cuando se administran como comprimidos combinados de liberación prolongada.

##### Absorción:

Después de la administración oral de dapagliflozina, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) generalmente se alcanza dentro de las 2 horas en

ayunas. Los valores de  $C_{max}$  y AUC aumentan la dosis proporcionalmente con el aumento de la dosis de dapagliflozina en el rango de dosis terapéutica.

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 disminuye su  $C_{m\acute{a}x}$  hasta en un 50% y prolonga la  $T_{m\acute{a}x}$  aproximadamente 1 hora, pero no altera el AUC en comparación con el estado en ayunas. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos y dapagliflozina se puede administrar con o sin alimentos.

Después de una dosis oral única de metformina de liberación prolongada, la  $C_{max}$  se alcanza con un valor medio de 7 horas y un rango de 4 a 8 horas. El grado de absorción de metformina de liberación prolongada (medida por el AUC) aumentó aproximadamente un 50% cuando se administró con alimentos. No hubo efecto de los alimentos sobre la  $C_{max}$  y la  $T_{max}$  de metformina.

#### Distribución:

Dapagliflozina se une aproximadamente en un 91% a las proteínas. La unión a proteínas no se altera en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No se han realizado estudios de distribución con metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen aparente de distribución (V/F) de metformina luego de dosis orales únicas de metformina de liberación inmediata de 850 mg promedió  $654 \pm 358$  litros. Metformina se une insignificamente a las proteínas plasmáticas, en contraste con las sulfonilureas, que se unen a proteínas en más del 90%. Metformina se reparte en los eritrocitos.

#### Metabolismo:

El metabolismo de dapagliflozina está mediado principalmente por UGT1A9. El metabolismo mediado por CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos. Dapagliflozina se metaboliza ampliamente, principalmente para producir 3-O-glucurónido de dapagliflozina, que es un metabolito inactivo. El 3-ogluconido de dapagliflozina representó el 61% de una dosis de 50 mg de [ $^{14}C$ ]-dapagliflozina y es el componente predominante relacionado con el fármaco en el plasma humano.

Los estudios de dosis única intravenosa en sujetos sanos demuestran que



metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

No se han realizado estudios de metabolismo con metformina de liberación prolongada.

#### Eliminación:

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

El aclaramiento renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la vía principal de eliminación de 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 plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

##### Insuficiencia renal:

En el estado estacionario (20 mg una vez al día de dapagliflozina durante 7 días), los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal leve, moderada o grave (según lo determinado por TFGe) tuvieron exposiciones sistémicas medias geométricas de dapagliflozina que fueron del 45%, 100% y 200% superior, respectivamente, en comparación con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal. Una mayor exposición sistémica a dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal no resultó en una excreción de glucosa en orina de 24 horas correspondientemente mayor. La excreción de glucosa en orina de 24 horas en estado estacionario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada y grave fue un 42%, 80% y 90% menor, respectivamente, que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal. Se desconoce el impacto de la hemodiálisis sobre la exposición

a dapagliflozina.

En pacientes con función renal disminuida, la vida media plasmática y sanguínea de metformina se prolonga y el aclaramiento renal se reduce.

#### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (clases A y B de Child-Pugh), la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC medios de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% más altos, respectivamente, en comparación con sujetos de control sanos emparejados después de la administración de una dosis única de 10 mg de dapagliflozina. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC medios de dapagliflozina fueron hasta un 40% y un 67% más altos, respectivamente, en comparación con controles sanos emparejados.

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

#### Pacientes geriátricos:

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de dapagliflozina.

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos sanos de edad avanzada sugieren que el aclaramiento plasmático total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la  $C_{m\acute{a}x}$  aumenta, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal.

#### Género:

Según un análisis farmacocinético poblacional, el género no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de dapagliflozina.

Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron significativamente entre sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando se analizaron según el género. De manera similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto

antihiper glucémico de la metformina fue comparable en hombres y mujeres.

#### Raza:

Según un análisis farmacocinético poblacional, la raza (blanca, negra o asiática) no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de dapagliflozina.

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue comparable en blancos, negros e hispanos.

#### Peso corporal:

Según un análisis farmacocinético poblacional, el peso corporal no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de dapagliflozina.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

No se han realizado estudios en animales con la combinación de dapagliflozina + metformina para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis o trastornos de la fertilidad. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de los estudios con dapagliflozina y metformina individualmente.

#### Dapagliflozina:

Dapagliflozina no indujo tumores en ratones ni en ratas en ninguna de las dosis evaluadas en estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración. 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 fueron 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 (machos) y 105 veces (hembras) la dosis clínica de 10 mg/día, según la exposición basada en el AUC. En ratas, la dosis más alta fue aproximadamente 131 veces (machos) y 186 veces (hembras) la dosis clínica de 10 mg por día, según la exposición basada en el AUC.

Dapagliflozina fue negativa en el ensayo de mutagenicidad de Ames y positiva en una serie de ensayos de clastogenicidad *in vitro* en presencia de activación de S9 y en concentraciones mayores o iguales a 100 µg/ml.

Dapagliflozina fue negativa para la clastogenicidad en una serie de estudios *in vivo* que evaluaron la reparación de micronúcleos o ADN en ratas a múltiplos de exposición superiores a 2100 veces la dosis clínica.

Dapagliflozina no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano en ratas macho o hembra tratadas en múltiplos de exposición menores o iguales a 1708 veces y 998 veces la dosis humana máxima recomendada en machos y hembras, respectivamente.

### Metformina:

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (104 semanas de duración) y ratones (91 semanas de duración) a dosis de hasta 900 y 1500 mg/kg/día inclusive, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente 4 veces la dosis humana máxima recomendada de 2000 mg según las comparaciones del área de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratones machos o hembras. De manera similar, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas macho. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de un potencial mutagénico de metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

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

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

### **Posología:**

#### Antes de iniciar el tratamiento:

Evalúe la función renal antes de iniciar la terapia con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 y periódicamente a partir de entonces.

Evalúe el volumen plasmático y, si es necesario, corrija la reducción del

volumen antes de iniciar el tratamiento.

### Dosis recomendada:

Individualice la dosis inicial de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 según el régimen de dosificación actual del paciente.

Los pacientes que toman una dosis vespertina de metformina de liberación prolongada deben omitir su última dosis antes de comenzar con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000.

Para mejorar el control glucémico en pacientes que aún no toman dapagliflozina, la dosis inicial recomendada de dapagliflozina es de 5 mg una vez al día.

Para indicaciones relacionadas con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, la dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día.

La dosificación se puede ajustar en función de la eficacia y la tolerabilidad sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 10 mg de dapagliflozina y 2000 mg de clorhidrato de metformina (HCl) de liberación prolongada.

### **Posología en poblaciones especiales:**

#### Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mayor o igual a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

No se recomienda el inicio del tratamiento con FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 en pacientes con una TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar con la terapia si la TFGe cae persistentemente por debajo de este nivel.

Es probable que la dapagliflozina sea ineficaz para mejorar el control glucémico en pacientes con TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

No se recomienda el inicio del tratamiento con metformina para pacientes con TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El uso de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está

contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, enfermedad renal en etapa terminal o en diálisis debido al componente metformina.

#### Interrupción de los procedimientos para realización de imágenes con contraste yodado:

Se debe suspender FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 en el momento o antes de un estudio de imágenes 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 intraarterial. Se debe volver a evaluar la TFGe 48 horas después del estudio por imagen. FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 puede reiniciarse si la función renal es estable.

#### **Forma de administración:**

Tome FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 por vía oral una vez al día por la mañana con alimentos.

Trague los comprimidos de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 enteros, no los triture, corte ni mastique.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

- Insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), enfermedad renal terminal o pacientes en diálisis.
- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a dapagliflozina, como reacciones anafilácticas o angioedema, o hipersensibilidad a metformina.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

#### **ADVERTENCIAS:**

##### **Acidosis láctica:**

Ha habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina, incluyendo casos mortales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la

somnolencia; sin embargo, se han producido hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave.

La acidosis láctica asociada a metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre ( $> 5$  mmol/l), acidosis con desequilibrio aniónico (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), un aumento de la relación lactato:piruvato, y niveles plasmáticos de metformina generalmente  $> 5$  mcg/ml. Metformina disminuye la captación hepática de lactato aumentando los niveles de lactato en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada con metformina, se deben instituir medidas de apoyo generales de inmediato en un entorno hospitalario, junto con la suspensión inmediata de del tratamiento con dapagliflozina + metformina.

En pacientes tratados con dapagliflozina + metformina con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (el clorhidrato de metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha resultado en la reversión de los síntomas y la recuperación.

Se debe informar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y, si estos síntomas aparecieran, se les debe indicar que discontinúen el tratamiento con e informen estos síntomas a su médico.

Para cada uno de los factores de riesgo conocidos y posibles de acidosis láctica asociada a metformina, a continuación se proporcionan recomendaciones para reducir el riesgo y controlar la acidosis láctica asociada a metformina:

#### Insuficiencia renal:

Los casos de acidosis láctica asociada a metformina posteriores a la comercialización ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque metformina se excreta sustancialmente por vía renal. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente incluyen:

- Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina + metformina, calcule la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).

- El uso de dapagliflozina + metformina está contraindicado en pacientes con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Se debe controlar la TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman dapagliflozina + metformina. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (p. ej., ancianos), se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia.

#### Interacciones medicamentosas:

El uso concomitante de dapagliflozina + metformina con medicamentos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, provocan cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (p. ej., medicamentos catiónicos).

Por lo tanto, considere un control más frecuente de los pacientes.

#### 65 años de edad o mayores:

El riesgo de acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

#### Estudios radiológicos con contraste:

La administración de agentes de contraste yodados intravasculares en pacientes tratados con metformina ha provocado una disminución aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Se debe suspender dapagliflozina + metformina en el momento o antes de un procedimiento de imágenes con contraste yodado en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Se debe volver a evaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reiniciar el tratamiento con dapagliflozina + metformina si la función renal es estable.

#### Cirugía y otros procedimientos:

La restricción de alimentos y líquidos durante la cirugía u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de hipovolemia, hipotensión e



insuficiencia renal.

El uso de dapagliflozina + metformina debe suspenderse temporalmente mientras los pacientes tengan una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

#### Estados hipóxicos:

Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada con metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompaña de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), el infarto agudo de miocardio, la sepsis y otras condiciones asociadas con la hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal.

Cuando ocurran tales eventos, se debe suspender el uso de dapagliflozina + metformina.

#### Ingesta excesiva de alcohol:

El alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina.

Se debe advertir a los pacientes sobre evitar el consumo excesivo de alcohol mientras toman dapagliflozina + metformina.

#### Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un aclaramiento de lactato alterado que da como resultado niveles sanguíneos de lactato más altos. Por lo tanto, se debe evitar el uso de dapagliflozina + metformina en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

#### **Cetoacidosis:**

Se han identificado casos de cetoacidosis, una afección grave potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que tomaban inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluyendo dapagliflozina. En ensayos controlados con placebo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó en los pacientes que recibieron inhibidores de SGLT2 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Se han notificado casos mortales de cetoacidosis en pacientes que tomaban

dapagliflozina. El uso de dapagliflozina + metformina no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con dapagliflozina + metformina que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deben ser evaluados para cetoacidosis independientemente de los niveles de glucosa en sangre, ya que la cetoacidosis asociada con dapagliflozina + metformina puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en sangre son inferiores a 250 mg/dl. Si se sospecha cetoacidosis, se debe suspender dapagliflozina + metformina, evaluar al paciente e instituir un tratamiento inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir reposición de insulina, líquidos y carbohidratos.

En muchos de los informes posteriores a la comercialización, y en particular en pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de cetoacidosis no se reconoció de inmediato y la institución del tratamiento se retrasó porque los niveles de glucosa en sangre de presentación estaban por debajo de los que normalmente se esperan para la cetoacidosis diabética (a menudo menos de 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 dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores que predisponen a la cetoacidosis, como la reducción de la dosis de insulina, la enfermedad febril aguda, la ingesta calórica reducida, la cirugía, los trastornos pancreáticos que sugieren deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y el abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina + metformina, se deben considerar los factores en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluyendo la deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, la restricción calórica y el abuso de alcohol.

Para los pacientes que deben someterse a una cirugía programada, considere suspender temporalmente dapagliflozina + metformina durante al menos 3 días antes de la cirugía.

Se debe considerar controlar la cetoacidosis y suspender temporalmente dapagliflozina + metformina en otras situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o después de una cirugía). Asegúrese de que los factores de riesgo de cetoacidosis se resuelvan antes de reiniciar el tratamiento con dapagliflozina + metformina.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de cetoacidosis e indíqueles a los pacientes que discontinúen el uso de dapagliflozina + metformina y busquen atención médica de inmediato si se presentan signos y síntomas.

### **Depleción del volumen:**

Dapagliflozina puede causar depleción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina. Ha habido informes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda, algunos casos que requirieron hospitalización y diálisis, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

Los pacientes con función renal alterada (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los pacientes de edad avanzada o los pacientes que toman diuréticos de asa pueden tener un mayor riesgo de depleción de volumen o hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina + metformina en pacientes con una o más de estas características, se debe evaluar el volumen plasmático y la función renal. Se debe estar atento los signos y síntomas de hipotensión y controlar la función renal después de iniciar la terapia.

### **Urosepsis y pielonefritis:**

Se han informado infecciones graves del tracto urinario, incluyendo urosepsis y pielonefritis que requirieron hospitalización, en pacientes que recibieron inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Se debe evaluar a los pacientes en busca de signos y síntomas de infecciones del tracto urinario y tratarlos de inmediato, si está indicado.

### **Hipoglucemia con uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina:**

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas) causan hipoglucemia.

El uso de dapagliflozina + metformina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con insulina y/o un secretagogo de insulina. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis más baja de insulina o secretagogo de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con dapagliflozina + metformina.

### **Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier):**

Se han identificado informes de fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrosante rara pero grave y potencialmente mortal que requiere una intervención quirúrgica urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus que recibieron inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina. Se han notificado casos tanto en mujeres como en hombres. Los resultados graves han incluido hospitalización, múltiples cirugías y muerte.

Los pacientes tratados con dapagliflozina + metformina que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar general, deben ser evaluados para detectar fascitis necrotizante. Ante la sospecha, iniciar tratamiento inmediatamente con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico.

Se debe suspender el tratamiento con dapagliflozina + metformina, controlar de cerca los niveles de glucosa en sangre y brindar una terapia alternativa adecuada para el control de la glucemia.

### **Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>:**

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformina, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B<sub>12</sub> del complejo B<sub>12</sub>-factor intrínseco, puede estar asociada con anemia, pero parece ser rápidamente reversible con la interrupción de metformina y de la suplementación con vitamina B<sub>12</sub>. Ciertas personas (aquellas con una ingesta o absorción inadecuada de vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles de vitamina B<sub>12</sub> por debajo de lo normal. Se deben evaluar los parámetros hematológicos anualmente y la vitamina B<sub>12</sub> en intervalos de 2 a 3 años en pacientes en tratamiento con dapagliflozina + metformina y controlar cualquier anomalía.

### **Infecciones micóticas genitales:**

Dapagliflozina aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales tuvieron más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales. Se debe vigilar a los pacientes y tratar adecuadamente.

## **PRECAUCIONES:**

### **Uso pediátrico:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dapagliflozina + metformina en pacientes pediátricos menores de 18 años.

### **Uso geriátrico:**

No se recomienda cambiar la dosis de dapagliflozina + metformina en función de la edad. Se recomienda una evaluación más frecuente de la función renal en pacientes de edad avanzada.

### Dapagliflozina:

En un conjunto de 21 estudios clínicos doble ciego controlados que evaluaron la eficacia de dapagliflozina en la mejora del control glucémico, y después de controlar el nivel de función renal (TFGe), la eficacia fue similar para pacientes menores de 65 años y mayores de 65 años. En pacientes  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina para el control glucémico presentaron hipotensión.

### Metformina:

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica y el mayor riesgo de acidosis láctica. Se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

### **Insuficiencia renal:**

El uso de dapagliflozina + metformina no se recomienda en pacientes con una TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.

### Dapagliflozina:

En estudios clínicos que incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe de 25 a 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el perfil de seguridad de dapagliflozina en los subgrupos de TFGe fue consistente con el perfil de seguridad conocido. Los pacientes con diabetes e insuficiencia renal que tomaron dosis de 10 mg de dapagliflozina tuvieron más probabilidades de experimentar hipotensión y un mayor riesgo de lesión renal aguda secundaria a la depleción de volumen. En un estudio de pacientes con una TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 13 pacientes que recibieron dapagliflozina experimentaron fracturas óseas en comparación con ninguno que recibió placebo. No se recomienda el uso de dapagliflozina 10 mg para el control glucémico en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovasculares cuando la TFGe es inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Metformina:

Metformina se excreta sustancialmente por vía renal y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. El uso de dapagliflozina + metformina está contraindicado en insuficiencia renal grave, pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Insuficiencia hepática:**

El uso de metformina en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. La combinación de dapagliflozina + metformina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Interacciones:**

**Tabla 1:** Interacciones clínicamente relevantes con dapagliflozina + metformina.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica	
Impacto clínico	Topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) provocan con frecuencia una disminución del bicarbonato sérico e inducen una acidosis metabólica hiperclorémica sin desequilibrio aniónico. El uso concomitante de estos medicamentos con dapagliflozina + metformina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.
Intervención	Considere un control más frecuente de estos pacientes.
Fármacos que reducen el aclaramiento de metformina	
Impacto clínico	El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., inhibidores del transportador catiónico orgánico-2 [OCT2]/multidrug and toxin

	extrusión [MATE], como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.
Intervención	Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.
Alcohol	
Impacto clínico	Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato.
Intervención	Advierta a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol mientras reciben dapagliflozina + metformina.
Medicamentos que afectan el control glucémico	
Impacto clínico	Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida.
Intervención	Cuando dichos medicamentos se administran a un paciente que recibe dapagliflozina + metformina, observe atentamente al paciente por si pierde el control de la glucosa en sangre. Cuando dichos medicamentos se retiran de un paciente que recibe dapagliflozina + metformina, observe atentamente al paciente para detectar hipoglucemia.
Prueba de glucosa en orina positiva	
Impacto clínico	Los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina y darán lugar a pruebas de glucosa en orina positivas.
Intervención	No se recomienda monitorear el control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores SGLT2. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.
Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)	
Impacto clínico	Las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2.
Intervención	No se recomienda monitorear el control glucémico con el ensayo 1,5-AG. Use métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

## Embarazo:

Según los datos en animales que muestran efectos renales adversos, no se recomienda el uso de dapagliflozina + metformina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos limitados con la combinación de dapagliflozina + metformina o dapagliflozina en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar el riesgo asociado con el fármaco de anomalías congénitas graves o abortos espontáneos. Los estudios publicados con el uso de metformina durante el embarazo no informaron una asociación clara entre metformina y el riesgo de malformaciones congénitas importantes o aborto espontáneo. Sin

embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de ningún riesgo asociado con la metformina debido a las limitaciones metodológicas, incluido el pequeño tamaño de la muestra y los grupos de comparación inconsistentes.

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con la macrosomía.

En estudios con animales, se observaron dilataciones de los túbulos y la pelvis renal, que no fueron completamente reversibles, en ratas cuando se administró dapagliflozina durante un período de desarrollo renal que se corresponde con los finales del segundo y tercer trimestre del embarazo humano, en todas las dosis probadas; el más bajo de los cuales proporcionó una exposición 15 veces la dosis clínica de 10 mg.

Metformina no causó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis con una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces una dosis clínica de 2000 mg basada en el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

El riesgo estimado de defectos congénitos importantes es del 6 al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c superior al 7% y se ha informado que es tan alto como del 20 al 25% en mujeres con una HbA1c superior al 10%. Se desconoce el riesgo estimado de aborto espontáneo para la población indicada.

### **Lactancia:**

No hay información sobre la presencia de la combinación de dapagliflozina + metformina o dapagliflozina en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche.

Los estudios publicados limitados informan que metformina está presente en la leche humana. Sin embargo, no hay información suficiente sobre los efectos de metformina en el lactante y no hay información disponible sobre los efectos de metformina en la producción de leche.

Dapagliflozina está presente en la leche de ratas lactantes. Sin embargo,



debido a las diferencias específicas de especie en la fisiología de la lactancia, la relevancia clínica de estos datos no está clara.

Dado que la maduración del riñón humano ocurre en el útero y durante los primeros 2 años de vida, la exposición durante la lactancia, puede representar un riesgo para el riñón humano en desarrollo.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, no se recomienda el uso de dapagliflozina + metformina durante la lactancia.

### **Mujeres y hombres con potencial reproductivo:**

Se debe analizar la posibilidad de un embarazo no deseado en mujeres premenopáusicas, ya que la terapia con metformina puede provocar la ovulación en algunas mujeres anovulatorias.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otras partes de la información para prescribir:

- Acidosis láctica
- Cetoacidosis
- Agotamiento de volumen
- Urosepsis y Pielonefritis
- Uso con medicamentos que se sabe que causan hipoglucemia
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
- Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>
- Infecciones micóticas genitales

### Dapagliflozina + metformina:

Para evaluar la seguridad, se utilizaron los datos de un grupo preespecificado de pacientes de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo de dapagliflozina coadministrada con metformina de liberación inmediata o prolongada. Este grupo incluyó varios estudios complementarios (metformina sola y en combinación con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP4] y metformina, o insulina y metformina, 2 estudios de combinación inicial con metformina y 2 estudios de pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 mellitus que recibieron su tratamiento habitual [con metformina como terapia de base]). Para los estudios que incluyeron terapia de base con y sin metformina, solo los

pacientes que recibieron metformina se incluyeron en el grupo de 8 estudios controlados con placebo. En estos 8 estudios, los pacientes fueron tratados una vez al día con dapagliflozina 10 mg y metformina o placebo y metformina. Estos 8 estudios tuvieron una duración media de exposición de 23 semanas. La edad media de la población fue de 57 años y el 2% tenía más de 75 años. El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de la población era masculina; 88% blancos, 6% asiáticos y 3% negros o afroamericanos. Al inicio del estudio, la población tenía diabetes durante un promedio de 8 años, la media de hemoglobina A1c (HbA1c) era del 8,4% y la función renal era normal o levemente alterada en el 90% de los pacientes y moderadamente alterada en el 10% de los pacientes.

La incidencia general de eventos adversos para el conjunto de 8 estudios, a corto plazo, controlados con placebo en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina fue del 60,3% en comparación con el 58,2% para el grupo de placebo y metformina. La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y metformina fue del 4 % en comparación con el 3,3% para el grupo de placebo y metformina. Los eventos notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción e informados en al menos 3 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina fueron insuficiencia renal (0,7%), aumento de la creatinina en sangre (0,2%), disminución del aclaramiento renal de creatinina (0,2%) e infección del tracto urinario. (0,2%).

A continuación se listan las reacciones adversas frecuentes asociadas con el uso de dapagliflozina y metformina. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio, ocurrieron más comúnmente con dapagliflozina y metformina que con placebo, y ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 5 mg o dapagliflozina 10 mg:

- Infecciones micóticas genitales femeninas (incluyen las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia notificadas para mujeres: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, infección genital, vulvovaginitis, infección genital fúngica, candidiasis vulvovaginal, absceso vulvar, candidiasis genital y vaginitis bacteriana).
- Nasofaringitis.
- Infecciones del tracto urinario (incluyen las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia informada: infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis, uretritis y prostatitis).
- Diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Infecciones micóticas genitales masculinas (incluyen las siguientes

reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia notificadas para los hombres: balanitis, infección genital fúngica, balanitis por cándida, candidiasis genital, infección genital, postitis y balanopostitis).

- Influenza.
- Náuseas.
- Dolor de espalda.
- Mareo.
- Tos.
- Constipación.
- Dislipidemia.
- Faringitis.
- Aumento de la micción (incluye las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia informada: polaquiuria, poliuria y aumento de la producción de orina).
- Malestar al orinar.

#### Metformina:

En estudios de monoterapia con metformina de liberación prolongada controlados con placebo, se informaron diarrea y náuseas/vómitos en > 5% de los pacientes tratados con metformina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (9,6% frente a 2,6% para diarrea y 6,5% frente a 1,5% de náuseas/vómitos). La diarrea condujo a la suspensión de la medicación del estudio en el 0,6% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada.

#### Dapagliflozina:

Dapagliflozin 10 mg se ha evaluado en ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pacientes con insuficiencia cardíaca y pacientes con enfermedad renal crónica. El perfil de seguridad general de dapagliflozina fue consistente en todas las indicaciones estudiadas.

Las reacciones adversas listadas a continuación derivan de 12 estudios de control glucémico controlados con placebo de entre 12 y 24 semanas de duración. En 4 estudios se usó dapagliflozina como monoterapia, y en 8 estudios se usó dapagliflozina como complemento del tratamiento antidiabético de base o como tratamiento combinado con metformina.

Los pacientes recibieron placebo, dapagliflozina 5 mg o dapagliflozina 10 mg una vez al día. La edad media de la población fue de 55 años y el 2%

tenía más de 75 años. El cincuenta por ciento (50%) de la población eran hombres; El 81% eran blancos, el 14% eran asiáticos y el 3% eran negros o afroamericanos. Al inicio del estudio, la población tenía diabetes durante un promedio de 6 años, tenía una HbA1c media de 8,3% y el 21% presentaba complicaciones microvasculares establecidas de la diabetes. La función renal inicial era normal o levemente alterada en el 92% de los pacientes y moderadamente alterada en el 8% de los pacientes (TFGe media de 86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La lista enumera las reacciones adversas frecuentes asociadas con el uso de dapagliflozina. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio del estudio, ocurrieron más frecuentemente con dapagliflozina que con placebo y ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 5 mg o dapagliflozina 10 mg:

- Infecciones micóticas genitales femeninas (incluyen las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia notificadas para mujeres: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, infección genital, candidiasis genital, infección genital fúngica, vulvitis, infección del tracto genitourinario, absceso vulvar, y vaginitis bacteriana).
- Nasofaringitis.
- Infecciones del tracto urinario (incluyen las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia informada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis).
- Dolor de espalda.
- Aumento de la micción (incluye las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia informada: polaquiuria, poliuria y aumento de la producción de orina).
- Infecciones micóticas genitales masculinas (incluyen las siguientes reacciones adversas, enumeradas en orden de frecuencia notificadas para los hombres: balanitis, infección genital fúngica, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital masculina, infección del pene, balanopostitis, balanopostitis infecciosa, infección genital y postitis).
- Náuseas.
- Influenza.
- Dislipidemia.
- Constipación.
- Malestar al orinar.

- Dolor en la extremidad.

Dapagliflozina 10 mg también se evaluó en un grupo más grande de estudios controlados con placebo para el control glucémico. Este grupo combinó 13 estudios controlados con placebo, incluidos 3 estudios de monoterapia, 9 estudios adicionales a estudios de terapia antidiabética y un estudio de combinación inicial con metformina.

En estos 13 estudios, los pacientes fueron tratados una vez al día con 10 mg de dapagliflozina durante una exposición media de 22 semanas. La edad media de la población fue de 59 años y el 4% tenía más de 75 años. El cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población eran hombres; El 84% eran blancos, el 9% eran asiáticos y el 3% eran negros o afroamericanos.

Al inicio del estudio, la población tenía diabetes durante un promedio de 9 años, tenía una HbA1c media de 8,2% y el 30% tenía enfermedad microvascular establecida. La función renal inicial era normal o levemente alterada en el 88% de los pacientes y moderadamente alterada en el 11% de los pacientes (TFGe media de 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

- Depleción de volumen (incluyendo deshidratación, hipovolemia, hipotensión ortostática o hipotensión).
- Hipoglucemia (fue más frecuente cuando se agregó dapagliflozina a sulfonilurea o insulina).
- Infecciones micóticas genitales (las infecciones se informaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y las notificadas con mayor frecuencia fueron infecciones micóticas vulvovaginales en mujeres y balanitis en hombres).
- Reacciones de hipersensibilidad: se informaron reacciones de hipersensibilidad como angioedema, urticaria, hipersensibilidad. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad, se debe suspender el uso de dapagliflozina; tratar según las prácticas terapéuticas habituales y monitorear hasta que los signos y síntomas desaparezcan.
- Cetoacidosis.
- Aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en TFGe:  
El inicio del tratamiento con inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina, provoca un pequeño aumento de la creatinina sérica y una disminución de la TFGe. Estos cambios en la creatinina sérica y TFGe generalmente ocurren dentro de las dos semanas posteriores al inicio de la terapia y luego se estabilizan independientemente de la función renal inicial. Los cambios que no se ajustan a este patrón deben impulsar una evaluación adicional para excluir la posibilidad de lesión renal aguda. En dos estudios que incluyeron pacientes con

diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada, el efecto agudo sobre la TFGe se revirtió después de la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en los cambios de la función renal observados con dapagliflozina.

- **Aumento del hematocrito:**  
Se observaron aumentos desde el inicio del tratamiento en los valores medios de hematocrito en pacientes tratados con dapagliflozina a partir de la semana 1 y continuando hasta la semana 16, cuando se observó la diferencia media máxima desde el inicio. En la semana 24, los cambios medios desde el inicio en el hematocrito fueron de -0,33% en el grupo placebo y de 2,3% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina. Para la semana 24, se informaron valores de hematocrito > 55% en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 1,3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg.
- **Aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad:**  
Se informaron cambios desde el inicio en los valores medios de lípidos en pacientes tratados con dapagliflozina en comparación con pacientes tratados con placebo. Los cambios porcentuales medios desde el inicio en la semana 24 fueron del 0,0% frente al 2,5% para el colesterol total y del -1,0% frente al 2,9% para el colesterol LDL en los grupos de placebo y dapagliflozina 10 mg, respectivamente. En un estudio a largo plazo, los cambios medios desde el inicio después de 4 años fueron de 0,4 mg/dl frente a -4,1 mg/dl para el colesterol total y de -2,5 mg/dl frente a -4,4 mg/dl para el colesterol LDL, en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y los grupos de placebo, respectivamente.
- **Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>:**  
En ensayos clínicos de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles por debajo de lo normal de los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> previamente normales en aproximadamente el 7% de los pacientes.

## **Experiencia posterior a la comercialización:**

### Dapagliflozina:

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de dapagliflozina.

Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al

fármaco.

- Cetoacidosis.
- Daño renal agudo.
- Urosepsis y pielonefritis.
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier).
- Erupción.

Metformina:

- Lesión hepática colestática, hepatocelular y mixta hepatocelular.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina por hemodiálisis.

Se han producido casos de sobredosis con metformina, incluyendo la ingestión de cantidades > 50 gramos. Se ha informado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina.

Metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

**CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 25° C.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESCRITO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**Fecha de última revisión:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**FANTERMET® 5/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 5 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**FANTERMET® 10/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 10 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**FANTERMET® 5/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 5 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

### **FÓRMULA:**

*Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 5 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:*

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	5,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Carboximetilcelulosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	
Lactosa	
Polietilenglicol	
Dióxido de titanio (CI: 77891)	
Galato de propilo	
Opadry blanco	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	

### **POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

### **CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### **FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**FANTERMET® 5/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 5 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

### **FÓRMULA:**

*Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 5 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:*

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	5,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Carboximetilcelulosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	
Lactosa	
Polietilenglicol	
Dióxido de titanio (CI: 77891)	
Galato de propilo	
Opadry blanco	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	

### **POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

### **CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### **FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**FANTERMET® 10/1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 10 mg + METFORMINA CLORHIDRATO DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**  
**Comprimidos Recubiertos de Liberación Modificada – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación modificada.

### **FÓRMULA:**

*Cada comprimido recubierto de liberación modificada de Dapagliflozina 10 mg + Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg, contiene:*

Metformina Clorhidrato	1000,0000 mg
Dapagliflozina	10,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Carboximetilcelulosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Copolímero de injerto de etilenglicol-alcohol vinílico	
Lactosa	
Polietilenglicol	
Dióxido de titanio (CI: 77891)	
Galato de propilo	
Opadry blanco	
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	

### **POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

### **CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### **FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



3 de noviembre de 2023

## DISPOSICIÓN N° 9070

### CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

### CERTIFICADO N° 59980

#### TROQUELES

#### EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000490-22-5

#### Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

#### Troquel

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - DAPAGLIFLOZINA 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION MODIFICADA	675368
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - DAPAGLIFLOZINA 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION MODIFICADA	675371



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 3 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 9070**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59980**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: MONTE VERDE S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7265

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: FANTERMET 5/1000

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION  
MODIFICADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - DAPAGLIFLOZINA 5 mg

<b>Excipiente (s)</b>
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 230 mg NÚCLEO 1 CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 13 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 7 mg NÚCLEO 1 POLISORBATO 0,278 mg CUBIERTA 3 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 16,6105 mg CUBIERTA 3 POLIETILENGLICOL 2,224 mg CUBIERTA 3 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 8,6875 mg CUBIERTA 3 ALCOHOL POLIVINILICO 74,775 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 24,925 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,3 mg CUBIERTA 1 LACTOSA 12 mg CUBIERTA 2 POLIETILENGLICOL 1 mg CUBIERTA 2 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 24,5 mg CUBIERTA 2 GALATO DE PROPILO 2,5 mg CUBIERTA 2 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 2,2 mg CUBIERTA 3

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 25° C.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD15

Acción terapéutica: Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Dapagliflozina está indicada para reducir:

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

Limitaciones de uso:

- FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 no se recomienda para pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes.
- Debido al componente metformina, el uso de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está limitado a adultos con diabetes mellitus tipo 2 para todas las indicaciones.
- No se recomienda FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística o pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora para la enfermedad renal. No se espera que FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 sea efectivo en estas poblaciones.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO II)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: FANTERMET 10/1000

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION MODIFICADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - DAPAGLIFLOZINA 10 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

**Excipiente (s)**

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 230 mg NÚCLEO 1  
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 13 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 7 mg NÚCLEO 1  
POLISORBATO 0,288 mg CUBIERTA 3  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 17,208 mg CUBIERTA 3  
POLIETILENGLICOL 2,304 mg CUBIERTA 3  
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 9 mg CUBIERTA 3  
ALCOHOL POLIVINILICO 74,775 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 24,925 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,3 mg CUBIERTA 1  
LACTOSA 12 mg CUBIERTA 2  
POLIETILENGLICOL 1 mg CUBIERTA 2  
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 24,5 mg CUBIERTA 2  
GALATO DE PROPILO 2,5 mg CUBIERTA 2  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 1,2 mg CUBIERTA 3

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE PREFERENTEMENTE ENTRE 15 Y 25° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD15

Acción terapéutica: Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Dapagliflozina está indicada para reducir:

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

Limitaciones de uso:

- FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 no se recomienda para pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes.
- Debido al componente metformina, el uso de FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 está limitado a adultos con diabetes mellitus tipo 2 para todas las indicaciones.
- No se recomienda FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística o pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora para la enfermedad renal. No se espera que FANTERMET 5/1000 - FANTERMET 10/1000 sea efectivo en estas poblaciones.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO II)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000490-22-5

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud  
Argentina



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

