



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:** DI-2024-4557-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 21 de Mayo de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000313-23-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000313-23-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma BALIARDA 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 y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA 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 DAPAX MET 10/1000 - DAPAX MET 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 BALIARDA 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\_VERSION02.PDF / 0 - 02/11/2023 15:56:52, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 02/11/2023 15:56:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 29/05/2023 12:26:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 29/05/2023 12:26:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 02/11/2023 15:56:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 02/11/2023 15:56:52 .

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 BALIARDA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 30/04/2024 06:34:38 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 30/04/2024 06:34:38 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 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° 1-0047-2000-000313-23-1

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.05.21 21:51:01 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**DAPAX MET 10/1000**

**DAPAGLIFLOZINA 10 mg- METFORMINA HCl de 1000 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación modificada

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación modificada

### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de DAPAX MET 10/1000 contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 10 mg

Metformina clorhidrato \* 1000 mg

Excipientes: povidona K30, povidona K90, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.

\* de liberación prolongada

### **POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

***“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.***

*Conservación:* Mantener a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada.*



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



Proyecto

Información para el Paciente

**DAPAX MET 5/1000 – DAPAX MET 10/1000**

**DAPAGLIFLOZINA 5 mg- METFORMINA HCl 1000 mg**

**DAPAGLIFLOZINA 10 mg- METFORMINA HCl 1000 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación modificada

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

**¿Qué contiene DAPAX MET?**

DAPAX MET contiene dos sustancias que disminuyen los niveles de la glucosa en sangre (hipoglucemiantes):

*Dapagliflozina*, hace que los riñones eliminen más glucosa en la orina.

*Metformina*, pertenece a una clase de medicamentos llamados biguanidas.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de DAPAX MET?**

DAPAX MET está indicado como un adjuvante de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Dapagliflozina está indicado para:

- reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular;
- reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV) con fracción de eyección reducida;
- reducir el riesgo de disminución sostenida de TFG (tasa de filtrado glomerular), enfermedad renal en etapa terminal, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica en riesgo de progresión.

**¿En qué casos no debo tomar DAPAX MET?**

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico a dapagliflozina (presenta antecedentes de reacciones anafilácticas o angioedema), a metformina o a cualquiera de los componentes del producto (ver “Información adicional”).
- Padece insuficiencia renal grave.
- Se encuentra realizando diálisis.



-Padece cetoacidosis diabética, una complicación de la diabetes que se manifiesta por: dolor de estómago, dificultad para respirar, mareo, debilidad, somnolencia, manos frías, aliento con aroma afrutado poco habitual, olor diferente en su orina o sudor pérdida de peso rápida.

Dapax Met no debe administrarse a menores de 18 años.

**¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?**

Sí, usted debe informarle si:

-Padece diabetes tipo 1 o ha tenido cetoacidosis diabética

-Presenta síntomas inespecíficos (como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad para respirar o somnolencia aumentada), hipotermia, hipotensión, bradiarritmias resistentes.

-Padece de insuficiencia renal significativa.

Padece insuficiencia cardíaca congestiva aguda, o ha sufrido un infarto agudo de miocardio.

-Presenta factores que pueden predisponer a una cetoacidosis (como ingesta calórica reducida debido a una enfermedad, cirugía o cambio en la dieta, problemas en el páncreas -como pancreatitis, cirugía pancreática, variaciones bruscas en la dosis de insulina administrada, consumo de alcohol en gran cantidad o de forma frecuente).

-Presenta hipotensión (tensión arterial baja).

-Se encuentra bajo tratamiento con medicamentos para disminuir la tensión arterial (como antihipertensivos (losartán, atenolol, carvedilol, amlodipina), diuréticos de asa (como furosemida) o tiene antecedentes de hipotensión.

-Presenta síntomas como dolor, sensibilidad, eritema (enrojecimiento de la piel) o inflamación en la zona genital o perineal (área comprendida entre pubis y ano).

-Ha observado alteraciones en sus pies. Es importante que vigile sus pies de forma regular y siga cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su médico tratante.

-Presenta infección urinaria a menudo.

-Se encuentra bajo tratamiento con otros hipoglucemiantes (como insulina, sulfonilureas) y presenta signos de hipoglucemia como temblor, sudoración, ansiedad intensa, taquicardia, hambre, dolor de cabeza, cambios en la visión, cambios de humor o confusión.

-Presenta disminución de los valores normales de la vitamina B12 en sangre, sin manifestaciones clínicas.

-Presenta infecciones micóticas genitales (como inflamación de la vagina y la vulva a causa de hongos), balanitis (inflamación de la cabeza del pene).

**¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo, o si planeo quedar embarazada?**

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle si está amamantando.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**



Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que la combinación a dosis fija de dapagliflozina + metformina, puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial, infórmele si está bajo tratamiento con: topiramato, zonisamida, acetazolamida, diclorfenamida, ranolazina, vandetanib, dolutegravir, cimetidina, insulina, sulfonilurea, diuréticos (clorotiazida, hidroclorotiazida furosemda, amilorida), corticoesteroides (betametasona, cortisona, hidrocortisona), fenotiazinas (clopromazina, levomepromazina), medicamentos para la tiroides (levotiroxina), estrógenos, anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel, desogestrel, noretindrona), fenitoína, digoxina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (dopamina, salbutamol, epinefrina), fármacos bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino, verapamilo) e isoniacida, litio, fármacos catiónicos (dofetilida, midodrina, morfina, procainamida).

**¿Debo realizarme controles antes o durante el tratamiento con DAPAX MET?**

Sí, además de los controles habituales, su médico le solicitará controles de la función renal antes del inicio del tratamiento, y luego en forma periódica.

**¿En caso de tener que someterme a una intervención quirúrgica o a un estudio que requiera la administración (vía inyectable) de medios de contraste yodado, debo informar que me encuentro bajo tratamiento con DAPAX MET?**

Sí, usted debe informar que está tomando DAPAX MET. El tratamiento con DAPAX MET debe ser discontinuado 48 horas antes de una intervención quirúrgica o un estudio que utilice medios de contraste yodado endovenoso, y no debe ser reanudado hasta que su médico lo indique.

**¿Qué dosis debo tomar de DAPAX MET y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Se debe adaptar la dosis inicial de DAPAX MET en función del tratamiento actual del paciente.

De acuerdo a la indicación, las dosis orientativas son:

*Para mejorar el control glucémico en pacientes que aún no reciben dapagliflozina:* la dosis inicial recomendada es de 1 comprimido de Dapax Met 5/1000, una vez al día.

*Para las indicaciones relacionadas con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica:* la dosis recomendada es de 1 comprimido de Dapax Met 10/1000, una vez al día.

Se recomienda no exceder las dosis de 10 mg de dapagliflozina y de 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada al día.

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de DAPAX MET?**

Si usted padece insuficiencia renal leve, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia renal moderada, el uso de DAPAX MET no está recomendado. Si usted padece insuficiencia renal severa o se encuentra realizando diálisis, el uso de DAPAX MET está contraindicado.

**¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de DAPAX MET?**

Si usted padece insuficiencia hepática severa, es posible que su médico le modifique la dosis.



**¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de DAPAX MET?**

No, en pacientes de edad avanzada, no es necesario modificar la dosis.

**¿Cómo debo tomar DAPAX MET?**

Los comprimidos deben tomarse una vez al día, con las comidas. Los comprimidos deben ingerirse enteros

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con DAPAX MET?**

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de DAPAX MET?**

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. En caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

Nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de DAPAX MET mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada del producto consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

**¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con DAPAX MET?**

Sí, debe tener precaución con la ingesta de alcohol, ya que su administración durante el tratamiento con DAPAX MET puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

**¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con DAPAX MET?**

Como todos los medicamentos, DAPAX MET puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con el uso de dapagliflozina + metformina incluyen: insuficiencia renal, aumento de creatinina en sangre, disminución del clearance de creatinina renal, infección del tracto urinario (incluye cistitis, pielonefritis, uretritis, prostatitis).

Otras reacciones adversas observadas, incluyen: infecciones micóticas genitales femeninas (incluyendo infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, candidiasis vulvovaginal, absceso vulvar, vaginitis bacteriana), nasofaringitis, diarrea, dolor de cabeza, infecciones micóticas genitales masculinas (incluye balanitis, infección genital fúngica, candidiasis genital), gripe, náuseas, dolor de espalda, mareo, tos, constipación, dislipidemia (niveles elevados de colesterol), faringitis, aumento de la micción, molestias al orinar.

**¿Puede presentarse alguna reacción adversa seria con el tratamiento con DAPAX MET?**

Interrumpa el tratamiento y consulte a su médico si experimenta:

- Pérdida de cantidades excesivas de líquido del organismo (deshidratación), cuyos signos son: boca seca, sed intensa, cansancio o somnolencia, baja frecuencia de micción/necesidad de orinar con una frecuencia menor a la normal, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia).





-Infección urinaria, cuyos signos son: fiebre y/o escalofríos, ardor al orinar, dolor de espalda o en un costado. Si observa sangre en su orina, consulte a su médico inmediatamente.

**¿Puede presentarse alguna otra reacción adversa que requiera inmediata asistencia médica?**

Sí, puede presentarse cetoacidosis, cuadro que requiere inmediata asistencia médica (véase signos y síntomas “¿En qué casos no debo tomar DAPAX MET?”)

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Su médico decidirá si interrumpe de forma temporal o permanente el tratamiento con DAPAX MET.

**¿Cómo debo conservar DAPAX MET?**

Debe mantenerlo a temperatura ambiente no superior a 25°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice DAPAX MET después de su fecha de vencimiento.

*Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.*

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de DAPAX MET 5/1000 contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato)	5 mg
Metformina clorhidrato*	1000 mg

Excipientes: povidona K30, povidona K90, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico rojo (CI 77491), c.s.p. 1 comprimido.

\* de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de DAPAX MET 10/1000 contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato)	10 mg
Metformina clorhidrato*	1000 mg

Excipientes: povidona K30, povidona K90, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.

\* de liberación prolongada

**Contenido del envase y aspecto del producto:**

**DAPAX MET 5 - 1000:** Envase conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada

Comprimidos recubiertos, oblongos, de color rojo, codificados con isotipo de identificación Baliarda en una cara.



BALIARDA S.A.

**DAPAX MET 10 - 1000:** Envase conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada

Comprimidos bicapa recubiertos, oblongos, de color amarillo, codificados con isotipo de identificación Baliarda en una cara.

*Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de DAPAX MET en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*

DAPAX MET se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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.

**Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a [farmacovigilancia@baliarda.com.ar](mailto:farmacovigilancia@baliarda.com.ar) o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

“Este medicamento es libre de gluten.”

*Última revisión: ....*



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



Proyecto de Prospecto

**DAPAX MET 5/1000 – DAPAX MET 10/1000**

**DAPAGLIFLOZINA 5 mg- METFORMINA HCl 1000 mg**

**DAPAGLIFLOZINA 10 mg- METFORMINA HCl 1000 mg**

comprimidos recubiertos de liberación modificada

Industria Argentina

Expendio bajo receta

**FORMULA**

Cada comprimido recubierto de DAPAX MET 5/1000 contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato)	5 mg
Metformina clorhidrato*	1000 mg

Excipientes: povidona K30, povidona K90, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico rojo (CI 77491), c.s.p. 1 comprimido.

\* de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de DAPAX MET 10/1000 contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato)	10 mg
Metformina clorhidrato *	1000 mg

Excipientes: povidona K30, povidona K90, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.

\* de liberación prolongada

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipoglucemiante. (Código ATC: A10BK01).

**INDICACIONES**

Dapax Met está indicado como un adjuvante de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Dapagliflozina está indicado para:

- reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular;
- reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV) con fracción de eyección reducida;
- reducir el riesgo de disminución sostenida de TFG (tasa de filtrado glomerular), 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:*

- no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, dado que puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes;
- debido al componente metformina, el uso está limitado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para todas las indicaciones;
- no está recomendado para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes, con enfermedad renal poliústica, o en pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora, dado que no se espera que sea efectivo.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

*Dapagliflozina:*

El cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), expresado en los túbulos renales proximales, es el responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde el lumen tubular. Dapagliflozina al ser un inhibidor del SGLT2, provoca una reducción de la reabsorción de la glucosa filtrada, por lo tanto, promueve la excreción urinaria de glucosa. Dapagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta la liberación de éste al túbulo distal, lo que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco y en la preservación de la función renal.

Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal.

*Metformina:*

Es un hipoglucemiante oral de la clase de las biguanidas, que actúa disminuyendo la glucemia basal y postprandial. Ejerce su efecto por tres mecanismos: disminuye la producción de glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y glucogenólisis; aumenta de manera moderada la sensibilidad muscular a la insulina al mejorar la recaptación y utilización de la glucosa periférica; retrasa la absorción intestinal de glucosa. Con el tratamiento de metformina, la secreción de insulina se mantiene sin cambios mientras que la respuesta de los niveles de insulina en ayunas y de la insulina plasmática a lo largo del día pueden disminuir.

**FARMACODINAMIA**

*Dapagliflozina:* en personas sanas y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se han observado aumentos en la cantidad de glucosa excretada en la orina después de la administración de dapagliflozina. Dosis de 5 o 10 mg/día de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas, provocó la excreción de aproximadamente 70 gramos/día de glucosa en la orina. Se ha observado una excreción de glucosa casi máxima con la dosis diaria de 20 mg de dapagliflozina. Esta excreción urinaria de glucosa con el uso de dapagliflozina también provoca un aumento del volumen urinario. Después de la interrupción de la dosis de



10 mg de dapagliflozina, el aumento de la excreción urinaria de glucosa se aproxima a la medición inicial en 3 días.

*Electrofisiología cardíaca:* en un estudio, en individuos sanos se observó que con dosis diarias de hasta 150 mg de dapagliflozina (15 veces la dosis máxima recomendada) no se produjo una prolongación del intervalo QTc. Adicionalmente, luego de dosis individuales de más de 500 mg de dapagliflozina (50 veces la dosis máxima recomendada), no se observó ningún efecto clínico significativo en el intervalo QTc.

#### FARMACOCINÉTICA

##### *Dapagliflozina:*

*Absorción:* tras la administración oral de dapagliflozina en ayunas, la  $C_{max}$  se alcanza aproximadamente luego de las 2 horas. En el rango terapéutico, tanto la  $C_{max}$  como el ABC, aumentan proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta luego de una dosis de 10 mg es del 78%.

La administración de dapagliflozina conjuntamente con alimentos de alto contenido graso, resultó en una disminución de la  $C_{max}$  de hasta un 50% y en una prolongación de  $t_{max}$  de aproximadamente una hora. No se observaron alteraciones en el ABC respecto de los valores del paciente en ayunas. Por lo tanto, estos cambios se consideran clínicamente no significativos.

*Distribución:* la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 91% y no se ve afectada en situaciones particulares (como insuficiencia renal, insuficiencia hepática).

*Metabolismo:* dapagliflozina es extensamente metabolizada a un metabolito inactivo, dapagliflozina 3-O-glucurónido, vía UGT1A9 (enzima presente en hígado y riñones). El metabolismo vía citocromo P450 representa la vía menos utilizada.

*Eliminación:* luego de una dosis oral única de 10 mg de dapagliflozina en individuos sanos, el  $t_{1/2}$  es de aproximadamente 12,9 horas. Dapagliflozina y los metabolitos relacionados son principalmente eliminados por vía renal. Luego de una dosis de 50 mg de  $^{14}C$ -dapagliflozina, 75% y 21% de la reactividad total se excreta en orina y en heces, respectivamente. En orina, menos del 2% de la dosis se excreta sin metabolizar. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excreta como dapagliflozina intacta.

##### *Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* en estado estacionario (20 mg/día, durante 7 días) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con insuficiencia renal leve, moderada o severa, las exposiciones a la droga han sido un 45%, 100% y 200% superiores, respectivamente, en comparación a las observadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas (en estado estacionario) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con insuficiencia renal leve, moderada y severa, fue un 42%, 80% y 90% menor, respectivamente, en comparación con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal. Se desconoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición de dapagliflozina.

*Insuficiencia hepática:* en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la  $C_{max}$  y el ABC fueron 12% y 36% más altos, respectivamente, en comparación con individuos sanos tratados con una dosis de 10 mg/día. Estas diferencias se consideran clínicamente no significativas. En pacientes con insuficiencia



hepática severa, la  $C_{max}$  y el ABC fueron 40% y 67% más altos, respectivamente, en comparación con individuos sanos.

*Edad, género, raza y peso corporal:* la edad, el sexo, la raza y el peso corporal no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de dapagliflozina.

*Pacientes pediátricos:* no se ha estudiado la farmacocinética de dapagliflozina en estos pacientes.

*Metformina:*

*Absorción:* luego de una dosis oral única de metformina de liberación prolongada, la  $C_{max}$  se alcanza aproximadamente en 7 horas (rango de 4 a 8 horas). El grado de absorción de metformina (medido por el ABC) aumenta aproximadamente en un 50% cuando se administra con los alimentos. No se observa efecto de los alimentos sobre la  $C_{max}$  y el  $t_{max}$  de metformina.

*Distribución:* no se han realizado estudios de distribución con metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen aparente de distribución después de dosis orales individuales de 850 mg de metformina de liberación inmediata tiene un promedio de  $654 \pm 358$  litros. Metformina se une mínimamente a las proteínas plasmáticas, y se distribuye en los eritrocitos.

*Metabolismo:* estudios de dosis única intravenosa en sujetos sanos demuestran que metformina se excreta sin cambios en la orina y no se somete a 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:* el clearance renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la vía principal de eliminación de la metformina. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la semivida de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal, el clearance renal de metformina disminuye en forma proporcional al de creatinina, la vida media de eliminación se prolonga, provocando un aumento de los niveles de metformina en plasma.

*Insuficiencia hepática:* no se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

*Pacientes de edad avanzada:* en pacientes de edad avanzada con diabetes, el clearance plasmático total de metformina puede estar disminuido y la vida media plasmática puede estar aumentada.

*Población pediátricos:* no se ha estudiado la farmacocinética de metformina en estos pacientes.

*Género, raza y peso corporal:* la edad, el sexo, la raza y el peso corporal no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de metformina.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**



Antes de comenzar el tratamiento con Dapax Met, se deberá evaluar la función renal; y luego de iniciado, realizar controles periódicos. En pacientes con depleción de volumen, se deberá corregir esta condición.

La dosis inicial de Dapax Met se debe adaptar en función del tratamiento actual del paciente. Pacientes que reciben una dosis de metformina de liberación prolongada a la noche, deberán omitir la última dosis antes de comenzar a usar Dapax Met.

*Para mejorar el control glucémico en pacientes que aún no han recibido dapagliflozina:* la dosis inicial recomendada es de 1 comprimidos de Dapax Met 5/1000, una vez al día.

*Para insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica:* la dosis recomendada de Dapax Met 10/1000 es de 1 comprimido, una vez al día.

La dosificación se adaptará de acuerdo a la eficacia y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria de Dapax Met no debe superar los 10 mg de dapagliflozina y los 2000 mg de metformina de liberación prolongada.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:*

-No se requiere ajustar la dosis en pacientes con una TFG  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

-No se recomienda iniciar el tratamiento con Dapax Met en pacientes con una TFG entre 30 - 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Por lo tanto, se debe evaluar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento si la TFG disminuye por debajo de este nivel.

-Es probable que dapagliflozina no sea eficaz para mejorar el control glucémico en pacientes con una TFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por lo tanto, no se recomienda iniciar el tratamiento con metformina en pacientes con TFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Pacientes de edad avanzada:* no se recomienda ajustar la dosis en función de la edad de los pacientes, se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia.

*Modo de administración:*

Los comprimidos deben tomarse una vez al día, con las comidas. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a dapagliflozina (antecedentes de reacciones anafilácticas o angioedema), a metformina o a cualquiera de los componentes del producto.

Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), pacientes con enfermedad renal terminal o pacientes que reciben diálisis.

Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

## **ADVERTENCIAS**

*Acidosis láctica:* en estudios de postcomercialización se reportaron casos de acidosis láctica asociada a metformina, incluyendo casos fatales. Los casos fueron de comienzo leve y fueron acompañados de síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad para respirar o aumento



de la somnolencia; mientras que la acidosis grave estuvo acompañada de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes.

La acidosis láctica asociada a metformina se caracteriza por concentraciones elevadas de lactato en sangre ( $> 5$  mmol/litro), acidosis con hiato aniónico (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y aumento de la relación lactato/piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente  $> 5$  mcg/ml. Metformina disminuye la absorción hepática de lactato, provocando un incremento de éste en sangre, pudiendo aumentar el riesgo de acidosis láctica especialmente en pacientes con riesgo.

En pacientes tratados con Dapax Met que presenten un diagnóstico o una fuerte sospecha de sufrir una acidosis láctica, se recomienda realizar inmediatamente una hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar metformina acumulada (en buenas condiciones hemodinámicas, metformina es dializable, con un clearance de hasta 170 ml/min). Con frecuencia, la hemodiálisis logra revertir los síntomas y la recuperación.

Se recomienda instruir a los pacientes y a sus familias sobre los síntomas de una acidosis láctica, y ante la aparición de estos, de ser necesario, interrumpir el tratamiento con Dapax Met e informar inmediatamente al médico.

*Recomendaciones para reducir el riesgo y el manejo de la acidosis láctica asociada a metformina, en posibles condiciones de riesgo:*

*\*Insuficiencia renal:* en estudios de postcomercialización, los casos de acidosis láctica asociada a metformina se han presentado principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal, debido a que metformina se excreta principalmente por los riñones. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Dapax Met, se recomienda determinar la TFG del paciente y realizar, por lo menos una vez por año, un control de la misma. En pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, como en pacientes de edad avanzada, la función renal deberá ser evaluada con mayor frecuencia. Dapax Met está contraindicado en pacientes con  $TFG < 30$  ml/minuto/1,73m<sup>2</sup>.

*\*Interacciones medicamentosas:* el uso concomitante de Dapax Met con fármacos específicos, puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina, como ser fármacos que deterioran la función renal, provocan un cambio hemodinámico significativo, interfieren en el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (como fármacos catiónicos).

*\*Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad):* el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente debido a que tienen una mayor probabilidad de presentar insuficiencia hepática, renal o cardíaca.

*\*Estudios radiológicos con contraste:* la administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina puede provocar una disminución aguda en la función renal y, en consecuencia, la aparición de una acidosis láctica. Por lo tanto, se recomienda interrumpir el tratamiento con Dapax Met antes de efectuar un estudio radiológico, principalmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo e insuficiencia cardíaca. No se debe reanudar el tratamiento con Dapax





Met hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

*\*Cirugía y otros procedimientos:* la supresión de alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. Por lo tanto, se debe suspender temporariamente el tratamiento con Dapax Met, mientras el paciente tenga una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

*\*Estados hipóxicos:* en estudios de postcomercialización, se han observado casos de acidosis láctica asociados a metformina en pacientes que sufrían insuficiencia cardíaca congestiva aguda (especialmente acompañados por hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, sepsis y otras afecciones asociadas con hipoxemia han sido relacionadas con acidosis láctica y, asimismo podrían causar azotemia prerrenal. Por lo tanto, se deberá suspender el tratamiento con Dapax Met en caso de que ocurran dichos eventos.

*\*Consumo excesivo de alcohol:* el alcohol potencia los efectos de metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre el consumo de alcohol mientras se está bajo tratamiento con Dapax Met.

*\*Insuficiencia hepática:* se ha observado que pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse al deterioro en el clearance del lactato, provocando niveles de lactato más elevados en sangre. Por lo tanto, se recomienda evitar el uso de Dapax Met en pacientes con enfermedad hepática.

*Cetoacidosis:* en estudios de postcomercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo dapagliflozina, se han reportado casos de cetoacidosis (incluyendo casos potencialmente fatales). Dapax Met no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Se debe evaluar a los pacientes en busca de signos y síntomas compatibles con acidosis metabólica severa asociada a dapagliflozina, incluso cuando los niveles de glucosa en sangre sean inferiores a 250 mg/dl. En pacientes donde se sospecha o diagnostica cetoacidosis, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Dapax Met e instaurar un tratamiento para corregir la misma. Se puede requerir la administración de insulina y reposición de líquido y carbohidratos.

En estudios de postcomercialización, y especialmente en pacientes con diabetes tipo 1, se observó que la presencia de cetoacidosis no fue identificada inmediatamente, debido a que los niveles de glucosa en sangre fueron más bajos a los esperados para el caso de una cetoacidosis (generalmente < 250 mg/dl). Los signos y síntomas reportados fueron consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y falta de aire. En ciertos casos, se identificaron factores que predisponen a una cetoacidosis, como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, ingesta calórica reducida debido a una enfermedad o una cirugía, trastornos pancreáticos que



sugieren deficiencia de insulina (como diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), abuso de alcohol.

Previo a iniciar el tratamiento con Dapax Met, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer una cetoacidosis, incluyendo deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica, abuso de alcohol.

En aquellos pacientes que deban someterse a una cirugía programada, se deberá considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente el tratamiento con Dapax Met durante al menos 3 días antes de la intervención.

En pacientes tratados con Dapax Met, se debe considerar un monitoreo para detectar tempranamente la presencia de cetoacidosis y se debe suspender temporalmente el tratamiento en situaciones clínicas predisponentes a la aparición de ~~poder~~ cetoacidosis (como ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o postoperatorio). El tratamiento podrá reiniciarse solo cuando los factores de riesgo de la cetoacidosis se hayan resuelto.

Se deberá instruir al paciente sobre los síntomas y signos compatibles con cetoacidosis y se deberá recomendar interrumpir el tratamiento con Dapax Met y concurrir de forma inmediata al médico ante la aparición de estos síntomas.

*Depleción de volumen:* dapagliflozina, puede producir una depleción de volumen que puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina, se han notificado casos de lesión renal aguda, algunos de los cuales requirieron hospitalización y diálisis. Pacientes con insuficiencia renal (TFG < a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), pacientes de edad avanzada o pacientes tratados con diuréticos de asa, pueden tener un mayor riesgo de depleción de volumen o hipotensión. Por lo tanto, previo a iniciar el tratamiento con Dapax Met en estos pacientes, se debe evaluar el volumen intravascular y la función renal. Una vez iniciado el tratamiento, se debe monitorear al paciente en busca de posibles signos o síntomas de hipotensión.

*Fascitis necrotizante perineal (Gangrena de Fournier):* en estudios de postcomercialización, en pacientes con diabetes mellitus, tratados con inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina, se han reportado casos de fascitis necrotizante perineal (infección necrotizante progresiva y potencialmente fatal) que han requerido de una intervención quirúrgica urgente. Se han reportado casos tanto en hombres como en mujeres, algunos de los cuales han necesitado hospitalización, múltiples cirugías e incluso han llevado a la muerte del paciente. Los pacientes tratados con Dapax Met que presenten síntomas como dolor, sensibilidad, eritema o inflamación en la zona genital o perineal deben ser evaluados para detectar si existe una fascitis necrotizante perineal. En caso ~~que esta se~~ de sospecha de esta afección se debe instaurar inmediatamente un tratamiento con antibióticos de amplio espectro y, de ser necesario, realizar un desbridamiento quirúrgico. Se debe suspender el tratamiento con Dapax Met, reemplazarlo por un tratamiento alternativo y realizar un exhaustivo monitoreo de la glucosa sanguínea.

## PRECAUCIONES



*Urosepsis y pielonefritis:* en estudios de postcomercialización, en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina, se han reportado casos serios de infecciones del tracto urinario (como urosepsis y pielonefritis) que han requerido de hospitalización. El tratamiento con dapagliflozina aumenta el riesgo de padecer infecciones en el tracto urinario. Por lo tanto, se debe evaluar a los pacientes en busca de posibles signos y síntomas de infecciones urinarias.

*Hipoglucemia por uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina:* el tratamiento con insulina o con secretagogos de insulina (como sulfonilurea) puede causar hipoglucemia. El uso de Dapax Met en combinación con estos fármacos puede aumentar el riesgo de una hipoglucemia. Por lo tanto, en caso de una terapia concomitante, se puede requerir ~~disminuir~~ una **disminución de la** dosis de insulina o del secretagogo.

*Concentraciones de vitamina B12:* en estudios controlados, de 29 semanas de duración, en pacientes tratados con metformina, se ha observado (en aproximadamente el 7% de ellos) una disminución por debajo de los valores normales de vitamina B12 sérica, sin manifestaciones clínicas. Esta disminución posiblemente puede deberse a la interferencia en la absorción de vitamina B12 por el complejo B12-factor intrínseco; pudiendo estar asociada con anemia. No obstante, puede ser rápidamente reversible con la interrupción de metformina o suplementación de vitamina B12. Por lo tanto, en pacientes bajo tratamiento con Dapax Met es necesario medir los parámetros hematológicos, de forma anual y, de la vitamina B12, en intervalos de 2 a 3 años, asimismo controlar cualquier anormalidad.

*Infecciones micóticas genitales:* se ha observado un mayor riesgo de infecciones micóticas genitales en pacientes tratados con dapagliflozina, con una mayor incidencia de estas infecciones en mujeres respecto de los hombres. Las infecciones más comunes en mujeres fueron vulvovaginitis micóticas, y en hombres, fueron balanitis. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de infecciones micóticas, se recomienda realizar seguimiento y un tratamiento adecuado.

#### *Poblaciones especiales*

*Insuficiencia renal:* en estudios clínicos, se observó que pacientes con diabetes e insuficiencia renal que estaban bajo tratamiento con dapagliflozina fueron más propensos a experimentar una hipotensión y a tener un mayor riesgo de lesión renal aguda, secundaria a la depleción de volumen. En otro estudio, pacientes con una TFG de 30 - 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 13 pacientes que recibieron dapagliflozina sufrieron fracturas óseas mientras que pacientes que recibieron placebo no presentaron ninguna. Se recomienda no usar dapagliflozina para el control glucémico en pacientes sin una enfermedad cardiovascular diagnosticada o sin factores de riesgo cardiovascular, cuando la TFG es < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

*Metformina:* dado que metformina se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta de acuerdo al grado de insuficiencia renal, Dapax Met no debe administrarse en insuficiencia renal grave, en pacientes con una TFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

*Insuficiencia hepática:* el uso de metformina en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con casos de acidosis láctica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dapax Met en pacientes con insuficiencia hepática.



*Pacientes de edad avanzada:*

*Dapagliflozina:* en estudios clínicos, en pacientes > 65 años tratados con dapagliflozina para el control glucémico, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (hipotensión).

*Metformina:* dado que metformina se excreta principalmente por vía renal y tiene asociado el riesgo de acidosis láctica, principalmente en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, Dapax Met se debe usar en pacientes de edad avanzada con función renal normal o levemente alterada.

*Pacientes pediátricos:* no se han establecido la seguridad ni la eficacia de la combinación dapagliflozina + metformina en menores de 18 años.

*Embarazo:* estudios en animales revelaron efectos adversos renales. Estudios de la combinación dapagliflozina + metformina o dapagliflozina sola en mujeres embarazadas, no son suficientes para determinar si existe un riesgo de anomalías congénitas graves o aborto espontáneo asociados al fármaco. Los estudios sobre el uso de metformina durante el embarazo no han informado una asociación clara de metformina con el riesgo de anomalías congénitas importantes o aborto espontáneo. Cuando se administraron en ratas y conejas embarazadas, dosis de hasta 600 mg/kg/día de metformina, no se observaron reacciones adversas en el desarrollo, durante el período de organogénesis. La determinación de las concentraciones fetales ha demostrado una barrera placentaria parcial a metformina.

Dapax Met no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

*Lactancia:* estudios en animales realizados con los componentes individuales, han demostrado que dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan por leche materna. Se desconoce si dapagliflozina o dapagliflozina/metformina y/o sus metabolitos se excretan en leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de dapagliflozina durante la lactancia.

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

Estudios en animales han demostrado que dapagliflozina y metformina se excretan por leche materna, sin embargo, se desconoce si dapagliflozina se excretan en leche materna humana. Metformina se excreta en bajas proporciones, generando un riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato.

Por lo tanto, debido a la posibilidad de reacciones adversas graves para los lactantes, es necesario informar a las mujeres que no se recomienda el uso de Dapax Met durante la lactancia.

*Interacciones medicamentosas de relevancia clínica:*

*Inhibidores de la anhidrasa carbónica:* topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (como zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) provocan frecuentemente, una disminución en el bicarbonato sérico e inducen el hiato no aniónico y la acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con Dapax Met puede aumentar el riesgo de una acidosis láctica. Por lo tanto, se debe considerar monitorear más frecuentemente a los pacientes.



*Fármacos que reducen el clearance de metformina:* el uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal involucrados en la eliminación renal de metformina (como inhibidores de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2) / extrusión de tóxicas y multidrogas (MATE) (como ranolazina, vandetanib, dolutegravir, cimetidina) pueden aumentar la concentración sistémica a la metformina y así aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, se debe considerar los riesgos vs. beneficios del uso concomitante.

*Alcohol:* el alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol mientras reciben Dapax Met.

*Insulina o secretagogos de insulina:* el riesgo de hipoglucemia puede aumentar cuando se utiliza Dapax Met de forma concomitante con insulina o secretagogos de insulina (como sulfonilurea). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina

*Fármacos que afectan el control glucémico:* ciertos fármacos (como tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, para hormonas tiroideas estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniacida) tienden a producir hiperglucemia y pueden provocar la pérdida del control glucémico. Por lo tanto, cuando se administren a un paciente que recibe Dapax Met se debe monitorear estrictamente a éste para detectar una posible pérdida de control de la glucemia y una posible hipoglucemia.

*Litio:* el uso concomitante de un inhibidor de SGLT2 con litio puede disminuir la concentración sérica de litio. Por lo tanto, se debe monitorear la concentración sérica de litio con mayor frecuencia al inicio de tratamiento y durante los cambios de dosis de Dapax Met.

*Prueba positiva de glucosa en orina:* dado que los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina, pueden dar lugar a pruebas de glucosa en orina con resultado positivo. Por lo tanto, en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2 se deben usar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

*Interferencia en el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG):* las mediciones de 1,5-AG en pacientes que reciben inhibidores SGLT2, no son confiables para la determinación de la glucemia. Por lo tanto, se deben usar métodos alternativos para monitorear el control glucémico en estos pacientes.

*Interacciones farmacocinéticas:*

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas en la combinación de dapagliflozina + metformina sin embargo se realizaron estudios con los componentes individuales, dapagliflozina y metformina.

*Dapagliflozina:*

*Estudios in vitro:* en estudios *in vitro*, dapagliflozina y su metabolito dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron a las isoenzimas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4. No indujeron a las isoenzimas CYP1A2, 2B6 ni 3A4. Dapagliflozina es sustrato débil del transportador activo de la glucoproteína (P-gp) y dapagliflozina 3-O-glucurónido es sustrato para el transportador activo OAT3. Dapagliflozina y su metabolito no inhiben significativamente a los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 ni OAT3. Por lo tanto, es poco probable



que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados concomitantemente que sean sustratos de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

*Efectos de otros fármacos sobre dapagliflozina:* en la siguiente tabla se muestra el efecto de otros fármacos administrados de forma conjunta con dapagliflozina. No es necesario ajustar la dosis de dapagliflozina.

Dosis de fármaco coadministrado	Dosis de dapagliflozina	ABC	Cmax
<b>No se requieren ajustes de las dosis para los siguientes fármacos:</b>			
Metformina (1000 mg)	20 mg	↓1%	↓7%
Pioglitazona (45 mg)	50 mg	0%	↑9%
Sitagliptina (100 mg)	20 mg	↑8%	↓4%
Glimepirida (4 mg)	20 mg	↓1%	↑1%
Voglibosa (0,2 mg, 3 veces al día)	10 mg	↑1%	↑4%
Hidroclorotiazida (25 mg)	50 mg	↑7%	↓1%
Bumetanida (1 mg)	10 mg, una vez al día, durante 7 días	↑5%	↑8%
Valsartán (320 mg)	20 mg	↑2%	↓12%
Simvastatina (40 mg)	20 mg	↓1%	↓2%
Rifampicina (600 mg, una vez al día durante 6 días)	10 mg	↓22%	↓7%
Ácido mefenámico (dosis de carga de 500 mg seguida de 14 dosis de 250 mg cada 6 horas)	10 mg	↑51%	↑13%

*Efectos de dapagliflozina sobre otras drogas:* en la siguiente tabla se muestra el efecto de dapagliflozina sobre otros fármacos coadministrados. Dapagliflozina no afectó de manera significativa la farmacocinética de los fármacos coadministrados.

Dosis de fármaco coadministrado	Dosis de dapagliflozina	ABC	Cmax
<b>No se requieren ajustes de las dosis para los siguientes fármacos:</b>			
Metformina (1000 mg)	20 mg	0%	↓5%
Pioglitazona (45 mg)	50 mg	0%	↓7%
Sitagliptina (100 mg)	20 mg	↑1%	↓11%
Glimepirida (4 mg)	20 mg	↑13%	↑4%
Hidroclorotiazida (25 mg)	50 mg	↓1%	↓5%
Bumetanida (1 mg)	10 mg, una vez al día durante 7 días	↑13%	↑13%
Valsartán (320 mg)	20 mg	↑5%	↓6%
Simvastatina (40 mg)	20 mg	↑19%	↓6%
Digoxina (0,25 mg)	20 mg (dosis de carga), luego 10 mg, una vez al día, durante 7 días	0%	↓1%
Warfarina (25 mg)	20 mg (dosis de carga), luego 10 mg, una vez al día durante 7 días	↑3%	↑7%
S-warfarina		↑6%	↑8%
R-warfarina			

*Metformina:*

*Efectos de otros fármacos sobre metformina:* en la siguiente tabla se muestra el efecto de otros fármacos administrados de forma conjunta con metformina.

Dosis de fármaco coadministrado	Dosis de metformina	Metformina
---------------------------------	---------------------	------------



		ABC	Cmax
<b>No se requieren ajustes de las dosis para los siguientes fármacos:</b>			
Gliburida (5 mg)	850 mg	↓9%	↓7%
Furosemida (40 mg)	850 mg	↑15%	↑22%
Nifedipina (10 mg)	850 mg	↑9%	↑20%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↓10%	↓6%
Ibuprofeno (400 mg)	850 mg	↑5%	↑7%
<b>Los fármacos eliminados mediante la secreción tubular renal pueden aumentar la acumulación de metformina:</b>			
Cimetidina (400 mg)	850 mg	↑40%	↑60%

*Efectos de la metformina sobre otros fármacos:* en la siguiente tabla se muestra el efecto de metformina sobre otros fármacos coadministrados.

Dosis de fármaco coadministrado	Dosis de metformina	Fármaco coadministrado	
		ABC	Cmáx
<b>No se requieren ajustes de las dosis para los siguientes fármacos:</b>			
Gliburida (5 mg)	850 mg	↓22%	↓37%
Furosemida (40 mg)	850 mg	↓12%	↓31%
Nifedipina (10 mg)	850 mg	↑10%	↑8%
Propranolol (40 mg)	850 mg	↑1%	↑2%
Ibuprofeno (400 mg)	850 mg	↓3%	↑1%
Cimetidina (400 mg)	850 mg	↓5%	↑1%

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas, en estudios controlados con placebo y a corto plazo, con el uso de dapagliflozina (10 mg) + metformina fueron del 60,3% comparado con un 58,2% para el grupo placebo + metformina.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que llevaron a la discontinuación del tratamiento (4% en pacientes que recibieron dapagliflozina + metformina y 3,3% en el grupo de placebo + metformina) fueron: insuficiencia renal (0,7%), aumento de creatinina en sangre (0,2%), disminución del clearance de creatinina renal (0,2%) e infección del tracto urinario (0,2%).

Las reacciones adversas observadas con una incidencia en  $\geq 2\%$  (y superior a placebo), fueron: infecciones micóticas genitales femeninas (incluyendo infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, infección genital, vulvovaginitis, infección genital fúngica, candidiasis vulvovaginal, absceso vulvar, candidiasis genital, vaginitis bacteriana), nasofaringitis, infección del tracto urinario (incluye cistitis, pielonefritis, uretritis, prostatitis), diarrea, cefalea, infecciones micóticas genitales masculinas (incluye balanitis, infección genital fúngica, balanitis por cándida, candidiasis genital, infección genital, postitis, balanopostitis), gripe, náuseas, dolor de espalda, mareo, tos, constipación, dislipidemia, faringitis, aumento de la micción, molestias al orinar.

### *Metformina:*

En estudios controlados con placebo, de metformina de liberación prolongada monoterapia, las reacciones



adversas reportadas con una incidencia > 5%, fueron: diarrea (9,6% vs. 2%) y náuseas/vómitos (6,5% vs. 1,5%). Diarrea fue la reacción adversa que llevo a la discontinuación del tratamiento (0,6%).

*Dapagliflozina:*

Las reacciones adversas observadas con una incidencia en  $\geq 2\%$  (y superior al placebo), fueron: infecciones micóticas genitales femeninas (incluyendo infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, infección genital, candidiasis genital, infección genital fúngica, vulvitis, infección tracto genitourinario, absceso vulvar, vaginitis bacteriana), nasofaringitis, infección del tracto urinario (incluye dolor de espalda, aumento de la micción), infecciones micóticas genitales masculinas (incluye náuseas, gripe, dislipidemia, constipación, molestias al orinar, dolor en las extremidades).

*Otras reacciones adversas fueron:*

*Depleción de volumen:* el uso de dapagliflozina puede causar diuresis osmótica, que puede conducir a la reducción del volumen intravascular. Las reacciones adversas relacionadas a la depleción de volumen, incluyen deshidratación, hipovolemia, hipotensión ortostática, hipotensión.

*Hipoglucemia:* se observó hipoglucemia más frecuentemente en pacientes tratados con dapagliflozina en combinación con sulfonilureas o insulina, x que con metformina.

*Infecciones micóticas genitales:* en estudios clínicos, las infecciones micóticas genitales fueron más frecuentes en pacientes tratados con dapagliflozina (5,7% con la dosis de 5 mg y 4,8% con la dosis de 10 mg; vs. 0,9% del grupo placebo). Las infecciones fueron informadas con mayor frecuencia en mujeres (vulvovaginitis) que en hombres (balanitis). Aquellos pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales fueron más propensos a desarrollar esta reacción adversa.

*Reacciones de hipersensibilidad:* en pacientes tratados con dapagliflozina, se reportaron reacciones de hipersensibilidad (como angioedema, urticaria, hipersensibilidad). En estudios de control de glucemia, se han reportado reacciones del tipo anafilácticas graves, reacciones cutáneas severas y angioedema en el 0,3% de los pacientes tratados con dapagliflozina (vs. 0,2% del sgrupo placebo). Si se producen dichas reacciones, se debe discontinuar el uso de dapagliflozina, tratamiento de soporte y monitorear los signos y síntomas hasta que se resuelvan.

*Cetoacidosis:* en un estudio, se notificaron eventos de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con dapagliflozina y en pacientes del grupo placebo.

*De laboratorio:*

*Aumento de la creatinina sérica y disminución de la TFG:* el uso de inhibidores de SGLT2, incluida dapagliflozina, provoca un pequeño aumento de la creatinina sérica y una disminución de la TFG. Estos cambios ocurren generalmente dentro de las dos semanas de iniciado el tratamiento y luego se estabilizan independientemente de la función renal inicial. Si los cambios no responden a este patrón, se debe realizar una evaluación adicional para descartar una posible lesión renal aguda. En estudios, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada, el efecto agudo sobre la TFG se revirtió después de la interrupción del tratamiento con dapagliflozina.





*Aumento del hematocrito:* en estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes tratados con dapagliflozina, se han observado un aumento del hematocrito respecto a la medición inicial.

*Aumento de los niveles de colesterol-LDL:* en estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes tratados con dapagliflozina, se han observado aumentos de los niveles de colesterol-LDL respecto a la medición inicial.

*Concentración de vitamina B12:* en estudios clínicos, se ha observado que el 7 % de los pacientes tratados con metformina, presentaban una disminución por debajo de lo normal de las concentraciones séricas de la vitamina B<sub>12</sub>.

*Reacciones adversas de postcomercialización:* debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: cetoacidosis, insuficiencia renal aguda, urosepsis y pielonefritis, fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), erupción, lesión hepática colestática, hepatocelular y hepatocelular mixta.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

*Dapagliflozina:* la eliminación de dapagliflozina vía diálisis no ha sido estudiada.

*Metformina:* se han producido casos de sobredosis de metformina, incluso con la ingesta de cantidades mayores a los 50 gramos. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente 32% de casos de sobredosis de metformina. Dado que metformina es dializable, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado en pacientes de los cuales se sospecha una sobredosis de metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

Dapax - Met se encuentra sujeta a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

### **PRESENTACIÓN**

**DAPAX- MET 5 / 1000:** Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada

Comprimidos recubiertos, oblongos, de color rojo, codificados con isotipo de identificación Baliarda en una cara.

**DAPAX- MET 10 / 1000:** Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada

Comprimidos recubiertos, oblongos, de color amarillo, codificados con isotipo de identificación Baliarda en una cara.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.



**BALIARDA S.A.**

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

“Este medicamento es libre de gluten.”

*Última revisión: .../.../...*



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

**DAPAX MET 5-1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 5 mg**  
**METFORMINA HCl 1000 mg**



**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



**BALIARDA S.A.**

---

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

**DAPAX MET 10-1000**  
**DAPAGLIFLOZINA 10 mg**  
**METFORMINA HCl 1000 mg**



**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**DAPAX MET 5/1000**

**DAPAGLIFLOZINA 5 mg- METFORMINA HCl 1000 mg**

comprimidos recubiertos de liberación modificada

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación modificada

### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de DAPAX MET 5/1000 contiene:

Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 5 mg

Metformina clorhidrato\* 1000 mg

Excipientes: povidona K30, povidona K90, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco, óxido férrico rojo (CI 77491), c.s.p. 1 comprimido.

\* de liberación prolongada

### **POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

***“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.***

*Conservación:* Mantener a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación modificada.*



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

2 de julio de 2024

## DISPOSICIÓN N° 4557

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

### CERTIFICADO N° 60160

#### TROQUELES

#### EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000313-23-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - DAPAGLIFLOZINA 5 mg COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO5/1000 6,15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION MODIFICADA	678371
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - DAPAGLIFLOZINA 10 mg COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO10/1000 12,3 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION MODIFICADA	678384



BARLARO Claudia  
Alicia  
CUIL 27142711139

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, 2 DE JULIO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 4557**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 60160**

La Administradora 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: BALIARDA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6890

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: DAPAX MET 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 COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO 6,15 mg

<b>Excipiente (s)</b>
POVIDONA K 30 13,684 mg NÚCLEO 2
CROSPROVIDONA 2,105 mg NÚCLEO 2
POVIDONA K 90 21,053 mg NÚCLEO 2
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10,526 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 11,763 mg NÚCLEO 2
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 67,71 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 393 mg NÚCLEO 2
CELULOSA MICROCRISTALINA 200,64 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 18 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 12,49 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 2,63 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 10,09 mg CUBIERTA 1
TALCO 7,4 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 19,99 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU - NO CORRESPONDE

Contenido por envase primario: BLÍSTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA

BLÍSTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS).

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS O 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS)

Presentaciones: 15, 30, 60

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



Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD.

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: Hipoglucemiante oral

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dapax Met está indicado como un adjuvante de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Dapagliflozina está indicado para reducir: - el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular; -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 TFG (tasa de filtrado glomerular), 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: - no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, dado que puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes; - debido al componente metformina, el uso está limitado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para todas las indicaciones; - no está recomendado para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes, con enfermedad renal poliquística, o en pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora, dado que no se espera que sea efectivo.

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

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

## Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	ALBERTI N° 1239/41/43/45/53/55/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SAAVEDRA 1234/36/42/48/54/60/62/68/70	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SANTA CRUZ N° 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SANTA CRUZ N° 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SANTA CRUZ N° 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DAPAX MET 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

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 10 mg COMO DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO 12,3 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA 194,49 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 67,71 mg NÚCLEO 1
CROPOVIDONA 18 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10,526 mg NÚCLEO 2
POVIDONA K 30 13,684 mg NÚCLEO 2
POVIDONA K 90 21,053 mg NÚCLEO 2
CROPOVIDONA 2,105 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 11,763 mg NÚCLEO 2
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 393 mg NÚCLEO 2
DIOXIDO DE TITANIO 12,49 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 2,63 mg CUBIERTA 1
POLIETILENLICOL 3000 10,09 mg CUBIERTA 1
TALCO 7,4 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 19,99 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU - NO CORRESPONDE

Contenido por envase primario: BLÍSTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA.

BLÍSTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS O 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS).

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION MODIFICADA (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS O 4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS)

Presentaciones: 15, 30, 60

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

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

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: Hipoglucemiante oral

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Dapax Met está indicado como un adjuvante de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Dapagliflozina está indicado para reducir: - el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular; -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 TFG (tasa de filtrado glomerular), 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: - no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, dado que puede aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética en estos pacientes; - debido al componente metformina, el uso está limitado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para todas las indicaciones; - no está recomendado para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes, con enfermedad renal poliquística, o en pacientes que requieren o tienen antecedentes recientes de terapia inmunosupresora, dado que no se espera que sea efectivo.

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

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

## Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	ALBERTI N° 1239/41/43/45/53/55/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SAAVEDRA 1234/36/42/48/54/60/62/68/70	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SANTA CRUZ N° 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SANTA CRUZ N° 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	DI-2023-2914-APN-ANMAT#MS	SANTA CRUZ N° 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000313-23-1

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  
(C1087AAI), CABA

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





Ministerio de Salud  
Argentina



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

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

