

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 850 mg de metformina hidrocloreto.

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1.000 mg de metformina hidrocloreto.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos rosas, biconvexos, ovalados de 20,00 mm x 0,4 mm de longitud y 9,8 x 0,4 mm de ancho, recubiertos con película.

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos amarillos, biconvexos, ovalados de 21,3 mm x 0,4 mm de longitud y 10,4 mm x 0,4 mm de ancho, recubiertos con película.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen está indicado en adultos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio:

- en pacientes no controlados suficientemente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes en pacientes no controlados suficientemente con metformina y estos medicamentos
- en pacientes que ya se están tratando con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados.

Para consultar los resultados de los estudios en relación a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico y eventos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 90$  ml/min)

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. Cada comprimido contiene una dosis fija de dapagliflozina y metformina (ver sección 2).

*En pacientes no controlados suficientemente con metformina en monoterapia o con metformina en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes*

Los pacientes no controlados suficientemente con metformina sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes deben recibir una dosis diaria total de este medicamento equivalente a dapagliflozina 10 mg, más la dosis diaria total de metformina o la dosis terapéuticamente apropiada más próxima que ya estén tomando. Cuando este medicamento se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina como sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8).

*En pacientes que ya estén tomando dapagliflozina y metformina en comprimidos distintos*

Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con dapagliflozina (10 mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian este medicamento deben recibir la misma dosis diaria de dapagliflozina y metformina que ya estén tomando o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina.

Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal*

Se debe evaluar una TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con TFG  $< 60$  ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de este medicamento se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

**Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal**

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	Dosis máxima diaria es 10 mg.
30-44	Dosis máxima diaria es 1000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	Dosis máxima diaria es 10 mg. La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce.
$< 30$	Metformina está contraindicada.	Dosis máxima diaria es 10 mg. Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con una TFG $< 25$ ml/min. Es probable que la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina sea inexistente.

### *Insuficiencia hepática*

Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

### *Edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

Debido a que la metformina se elimina en parte por los riñones y como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener la función renal disminuida, este medicamento se debe usar con precaución a medida que aumenta la edad. Es necesario vigilar la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de 0 a <18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Este medicamento debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

## **4.3 Contraindicaciones**

Dapagliflozina/Metformina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2);
- cuadros agudos que puedan alterar la función renal como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock;
- enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock;
- insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2);
- intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), este medicamento se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar este medicamento y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $<7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Función renal

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y se reduce en pacientes con TFG  $< 45$  ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4). Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $< 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3).

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

#### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver sección 5.1). Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales) se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El

tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de este medicamento en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y Dapagliflozina/Metformina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. En estudios de diabetes mellitus tipo 1, la CAD fue notificada como frecuente.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver sección 4.8). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Dapagliflozina/Metformina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

#### Insuficiencia cardíaca

La experiencia con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA es limitada.

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca

del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Dapagliflozina/Metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5).

#### Cirugía

Dapagliflozina/Metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

#### Disminución/deficiencia de vitamina B12

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de tener niveles bajos de vitamina B12 aumenta al incrementar la dosis de metformina, la duración del tratamiento, y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos por causar deficiencia de vitamina B12. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se deben monitorizar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesaria una monitorización periódica de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12. El tratamiento con metformina se debe continuar mientras sea tolerado y no esté contraindicado y se debe proporcionar un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las guías clínicas actuales.

#### Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8). Los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito deben ser monitorizados e investigados para detectar enfermedades hematológicas subyacentes.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración conjunta de varias dosis de dapagliflozina y metformina no altera significativamente la farmacocinética de la dapagliflozina ni de la metformina en sujetos sanos.

No se han realizado estudios de interacciones con Dapagliflozina/Metformina. A continuación, se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales.

#### Dapagliflozina

##### Interacciones farmacodinámicas

##### *Diuréticos*

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

### *Insulina y secretagogos de la insulina*

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### *Interacciones farmacocinéticas*

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que este medicamento altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

### *Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina*

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

### *Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos*

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán digoxina (un sustrato de la P-gp) o warfarina (S-warfarina, sustrato de la CYP2C9), o los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de la CYP3A4) produjo un aumento del 19% del AUC de simvastatina y del 31% del AUC de ácido de simvastatina. El aumento de las exposiciones a la simvastatina y al ácido de simvastatina no se considera clínicamente relevante.

### *Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)*

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### *Metformina*

#### *Uso concomitante no recomendado*

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interaccionar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de

forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

#### *Alcohol*

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento (ver sección 4.4). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### *Medios de contraste yodados*

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Dapagliflozina/Metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

#### *Insulina y secretagogos de la insulina*

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina (ver las secciones 4.2 y 4.8).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos sobre el uso de Dapagliflozina/Metformina o dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Los datos limitados sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con este medicamento, sino que se emplee insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a lo normal, para reducir el riesgo de malformaciones del feto asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre.

### Lactancia

Se desconoce si este medicamento o la dapagliflozina (y/o sus metabolitos) se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3). La metformina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes.

Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia.

### Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de este medicamento o la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres

humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dapagliflozina/Metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con otros medicamentos utilizados para disminuir la glucosa conocidos por provocar hipoglucemia.

#### 4.8 Reacciones adversas

Se ha demostrado que Dapagliflozina/Metformina es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea (ver sección 5.2). No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Dapagliflozina/Metformina.

##### Dapagliflozina más metformina

##### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo (véase Dapagliflozina, *Resumen del perfil de seguridad*, a continuación). No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

##### Dapagliflozina

##### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina (DECLARE, ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

##### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos poscomercialización<sup>a</sup>.**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras

<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>*b,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>*, b,d</sup>	Infección por hongos <sup>**</sup>		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,k</sup>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>	Disminución/deficiencia de vitamina B12 <sup>h, §</sup>	Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis diabética <sup>b,k,l</sup>	Acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Alteración del gusto <sup>§</sup> Mareos			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Síntomas gastrointestinales <sup>i, §</sup>		Estreñimiento <sup>**</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Trastornos de la función hepática <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción <sup>m</sup>			Urticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda <sup>*</sup>			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria <sup>*,f</sup>	Nicturia <sup>**</sup>		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal <sup>**</sup> Prurito genital <sup>**</sup>		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito <sup>g</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>j</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>**b</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de las reacciones adversas hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico, excepto lo marcado con §, cuyas categorías de reacciones adversas y frecuencia se basan en la información del Resumen de las Características del Producto de metformina disponible en la Unión Europea.

<sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

<sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

<sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

<sup>e</sup> La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

<sup>f</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

<sup>g</sup> La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

<sup>h</sup> El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 que, en muy raras ocasiones, puede dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (por ejemplo, anemia megaloblástica).

<sup>i</sup> Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

<sup>j</sup> El cambio porcentual medio desde el valor basal para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue: colesterol total 2,5% frente a 0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

<sup>k</sup> Ver sección 4.4.

<sup>l</sup> Notificado en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en la tasa anual.

<sup>m</sup> Reacción adversa identificada a través de la vigilancia post-comercialización con el uso de dapagliflozina. Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos, enumerados por orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea pustulosa, erupción cutánea vesicular y erupción cutánea eritematosa. En ensayos clínicos controlados con placebo y activos (dapagliflozina, N=5936, Todos los controles, N=3403), la frecuencia de erupción cutánea fue similar para dapagliflozina (1,4%) y todos los controles (1,4%), respectivamente.

\*Notificadas en  $\geq 2\%$  de los sujetos y  $\geq 1\%$  más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

\*\*Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en  $\geq 0,2\%$  de los sujetos y un  $\geq 0,1\%$  más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

\*Somnolencia incluye las siguientes reacciones adversas observadas en adolescentes: hipersomnolia, sedación y somnolencia.

\*\*Parkinsonismo incluye las siguientes reacciones adversas observadas en adolescentes: rigidez de rueda dentada, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, parkinsonismo y temblor.

\*\*\*Distonía incluye las siguientes reacciones adversas observadas en adolescentes: distonía, crisis oculogiras y tortícolis.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Dapagliflozina más metformina

#### Hipoglucemia

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina

(6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

### Dapagliflozina

#### *Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas*

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida con dapagliflozina concurrente con infecciones genitales y, en algunos casos, fue necesaria la circuncisión.

#### *Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4).

En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

### *Hipoglucemia*

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5).

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

### *Depleción del volumen*

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4).

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y el uso de IECA/ARAII. En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

#### *Cetoacidosis diabética*

En el estudio DECLARE, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4).

#### *Infecciones del tracto urinario*

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

#### *Aumento de creatinina*

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq$  30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq$  44 micromoles/l ( $\leq$  0,5 mg/dl) desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

#### 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. El método más eficaz para eliminar la metformina y el lactato es la hemodiálisis.

#### Dapagliflozina

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con las dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrólitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente.

#### Metformina

Una gran sobredosis o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que debe tratarse en un hospital.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD15

#### Mecanismo de acción

Dapagliflozina/Metformina combina dos medicamentos antihiperoglucemiantes con mecanismos de acción diferentes y complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2: dapagliflozina, un inhibidor SGLT2 e hidrocloreuro de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

#### Dapagliflozina

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente ( $K_i$ : 0,55 nM) SGLT2.

La inhibición de SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo renal proximal con una reducción concomitante en la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y diuresis osmótica. Por lo tanto, la dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que aumenta la retroalimentación túbuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, una reducción de la presión arterial y una precarga y poscarga menores, lo que puede tener efectos beneficiosos sobre el remodelado cardíaco y preservar la función renal. Otros efectos incluyen un aumento del hematocrito y una reducción del peso corporal. Los beneficios cardíacos y renales de la

dapagliflozina no solo dependen del efecto hipoglucemiante.

La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucurético) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. Por lo tanto, en sujetos con glucosa en sangre normal, la dapagliflozina tiene baja tendencia a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina.

El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1.400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa.

### Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes que reduce la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar por tres mecanismos:

- por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis;
- aumentando ligeramente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa en el músculo;
- retrasando la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

### Efectos farmacodinámicos

#### Dapagliflozina

Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

Se comparó la farmacodinámica de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día y 10 mg de dapagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La inhibición en el estado estacionario de la reabsorción renal de glucosa y la cantidad de excreción de glucosa en la orina a lo largo de un periodo de 24 horas fueron las mismas con ambos regímenes posológicos.

### Metformina

En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio plazo o largo plazo: la metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

En los estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un peso corporal estable o a una leve pérdida de peso.

### Eficacia clínica y seguridad

Tanto el aumento del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular son una parte fundamental del tratamiento de diabetes tipo 2.

La administración conjunta de dapagliflozina y metformina se ha estudiado en pacientes, con diabetes de tipo 2, no controlados adecuadamente con la dieta y ejercicio solo, y en pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola o en combinación con un inhibidor de DPP-4 (sitagliptina), sulfonilurea o insulina.

El tratamiento con dapagliflozina más metformina a todas las dosis produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con el control. Los efectos glucémicos clínicamente relevantes se mantuvieron en extensiones a largo plazo de hasta 104 semanas. Se observaron reducciones de la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo sexo, edad, raza, duración de la enfermedad e índice de masa corporal (IMC) basal. Además, en la semana 24, se observaron mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los cambios medios respecto al valor basal en el peso corporal con los tratamientos de combinación de dapagliflozina y metformina en comparación con el control. La reducción del peso corporal se mantuvo en extensiones a largo plazo de hasta 208 semanas. Además, se demostró que el tratamiento con dapagliflozina dos veces al día añadido a metformina es eficaz y seguro en sujetos diabéticos de tipo 2. Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente.

En el estudio DECLARE, dapagliflozina como complemento a la terapia de referencia redujo los acontecimientos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2.

### Control glucémico

#### *Tratamiento de adición en combinación*

En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas (con periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó la dapagliflozina 10 mg como tratamiento añadido a la metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con control glucémico insuficiente (HbA1c > 6,5% y ≤ 10%). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 3). En la semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue -0,32% para dapagliflozina y -0,14% para glipizida, respectivamente. En la semana 208, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,10% para dapagliflozina y 0,20% para glipizida, respectivamente. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5%, 4,3% y 5,0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8%, 47% y 50,0%, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue del 56,2% y 39,7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50,0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

**Tabla 3. Resultados en la semana 52 (LOCF<sup>a</sup>) de un estudio con control activo comparando dapagliflozina con glipizida en adición a la metformina**

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
-----------	-----------------------------	------------------------

<b>N<sup>b</sup></b>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-0,00 <sup>d</sup> (-0,11; 0,11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: última observación considerada.

<sup>b</sup> Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior.

<sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

<sup>d</sup> No inferior a glipizida + metformina.

\*Valor p < 0,0001.

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina sola, metformina en combinación con sitagliptina, sulfonilurea o insulina (con o sin medicamentos hipoglucemiantes orales adicionales, incluida la metformina) produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo (p < 0,0001; Tablas 4, 5 y 6). Dapagliflozina 5 mg dos veces al día aportó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 16 semanas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (p < 0,0001; Tabla 4).

Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación. En el estudio de adición a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (el cambio medio ajustado con respecto al valor basal fue del -0,78% y 0,02% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente). En la semana 48 para metformina más sitagliptina, el cambio medio ajustado con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo fue de -0,44% y 0,15%, respectivamente. En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa, incluida la metformina), las reducciones en la HbA1c fueron de -0,71% y -0,06% del cambio medio ajustado desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg con una dosis media de 76 UI/día. En el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10,5 UI/día y 18,3 UI/día desde los valores iniciales (un promedio de 84 y 92 UI/día de dosis media) en las semanas 48 y 104, respectivamente. La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la semana 104 fue de 72,4% para el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg y 54,8% para el grupo con placebo.

En un análisis separado de sujetos con insulina más metformina, se observaron reducciones similares de la HbA1c a las observadas en la población total del estudio en los sujetos tratados con dapagliflozina con insulina más metformina. En la semana 24, el cambio en la HbA1c respecto al valor inicial en los sujetos tratados con dapagliflozina más insulina con metformina fue -0,93%.

**Tabla 4. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCFa) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o metformina más sitagliptina**

	Adición en combinación					
	Metformina <sup>1</sup>		Metformina <sup>1,b</sup>		Metformina <sup>1</sup> + sitagliptina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozina 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD
<b>N<sup>c</sup></b>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						

Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Cambio con respecto al valor inicial <sup>d</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup> (IC del 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)	-0,35* (-0,52; -0,18)			-0,40* (-0,58, -0,23)	
<b>Sujetos (%) que lograron: HbA1c &lt; 7%</b>						
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N=87)		
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Valor inicial (media)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Cambio con respecto al valor inicial <sup>d</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup> (IC del 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

Abreviaturas: QD: una vez al día; BID: dos veces al día.

1 Metformina  $\geq$  1,500 mg/día.

2sitagliptina 100 mg/día.

a LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada.

b Estudio controlado con placebo de 16 semanas.

c Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego

durante el periodo doble ciego a corto plazo.

d Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal.

\* Valor  $p < 0,0001$  frente a placebo + hipoglucemiante oral.

\*\* Valor  $p < 0,05$  frente a placebo + hipoglucemiante oral.

\*\*\*El cambio porcentual en el peso corporal se analizó como una variable secundaria esencial ( $p < 0,0001$ ); el cambio en el peso corporal absoluto (en kg) se analizó con un valor de  $p$  nominal ( $p < 0,0001$ ).

**Tabla 5. Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina y una sulfonilurea**

	Adición en combinación	
	Sulfonilurea + metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>a</sup></b>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Valor inicial (media)	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,69*	

(IC del 95%)	(-0,89, -0,49)	
<b>Sujetos que lograron:</b>		
<b>HbA1c &lt; 7%</b>		
Ajustado respecto al valor inicial	31,8*	11,1
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-2,07*	
(IC del 95%)	(-2,79, -1,35)	

<sup>1</sup>Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada)  $\geq 1500$  mg/día más la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento.

<sup>a</sup>Pacientes aleatorizados y tratados con un valor inicial de al menos 1 medida de eficacia post-valor basal.

<sup>b</sup>HbA1c analizada utilizando LRM (Análisis de medidas longitudinales repetidas).

<sup>c</sup>Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal.

\*Valor  $p < 0,0001$  frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es).

**Tabla 6. Resultados en la semana 24 (LOCFa) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales, incluida la metformina)**

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>2</sup>	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>2</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8,58	8,46
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-0,60*	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	94,63	94,21
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-1,68*	
(IC del 95%)	(-2,19; -1,18)	
<b>Dosis media de insulina diaria (UI)<sup>1</sup></b>		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Diferencia con respecto a placebo <sup>c</sup>	-6,23*	
(IC del 95%)	(-8,84; -3,63)	
Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10% (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada.

<sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo.

<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral.

\* Valor  $p < 0,0001$  frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral.

\*\* Valor  $p < 0,05$  frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral.

<sup>1</sup> El aumento de las pautas de insulina (incluyendo la insulina de acción corta, intermedia y basal) solo se permitía si los sujetos cumplían los criterios predeterminados de GPA.

<sup>2</sup> El cincuenta por ciento de los sujetos recibía monoterapia con insulina en el momento inicial; el 50% recibía 1 ó 2 hipoglucemiantes oral(es) añadido(s) a la insulina: En este último grupo, el 80% tomaba metformina sola, el 12% recibían un tratamiento de metformina más una sulfonilurea y el resto, tomaban otros hipoglucemiantes orales.

*En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo*

Un total de 1.236 pacientes, sin medicación previa, con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente ( $HbA1c \geq 7,5\%$  y  $\leq 12\%$ ) participaron en dos estudios controlados con activo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo frente a terapia con los monocomponentes.

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 7), y condujo a reducciones mayores en la GPA (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

**Tabla 7. Resultados en la semana 24 (LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con activo de una terapia con la combinación de dapagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo**

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N <sup>b</sup>	211 <sup>b</sup>	219 <sup>b</sup>	208 <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (media)	9,10	9,03	9,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,98	-1,45	-1,44
Diferencia con respecto a dapagliflozina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-0,53* (-0,74, -0,32)		
Diferencia con respecto a metformina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-0,54* (-0,75, -0,33)	-0,01 (-0,22, 0,20)	

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada.

<sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo.

<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial.

\* Valor  $p < 0,0001$ .

*Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada*

En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo de 28 semanas de duración, se comparó la combinación de dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor GLP-1) con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inadecuado con metformina sola ( $HbA1c \geq 8\%$  y  $\leq 12\%$ ). Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción en la HbA1c en comparación con el valor inicial. El grupo con tratamiento de combinación con dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada mostró reducciones mayores en la HbA1c desde el valor inicial en comparación con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 8).

**Tabla 8. Resultados de un ensayo de 28 semanas con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada frente a dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)**

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg QD + exenatida de liberación	Dapagliflozina 10 mg QD + placebo QW	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW +
-----------	---	--------------------------------------	--

	prolongada 2 mg QW		placebo QD
N	228	230	227
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el principio activo solo (95% IC)		-0,59*	-0,38**
		(-0,84, -0,34)	(-0,63, -0,13)
<b>Sujetos (%) que lograron:</b>			
<b>HbA1c &lt; 7%</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Valor inicial (media)	92,13	90,87	89,12
Cambio con respecto al valor inicial <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el principio activo solo (95% IC)		-1,33*	-2,00*
		(-2,12, -0,55)	(-2,79, -1,20)

QD=una vez al día, QW=una vez por semana, N=número de pacientes, IC= intervalo de confianza.

<sup>a</sup>Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato de HbA1c inicial (< 9,0% o ≥ 9,0%), semana e interacción del tratamiento por semana como factores fijos y el valor inicial como covariante.

\*p < 0,001, \*\*p < 0,01.

Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad.

Los análisis excluyen medidas de terapia post-rescate y post-discontinuación prematura del medicamento de ensayo.

### Glucemia en ayunas

El tratamiento con dapagliflozina como adición a metformina sola (dapagliflozina 10 mg una vez al día o dapagliflozina 5 mg dos veces al día) o metformina más sitagliptina, sulfonilurea o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,58 a 0,18 mmol/l [-10,4 a 3,3 mg/dl]) en la semana 16 (5 mg dos veces al día) o semana 24. Este efecto se observó en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la semana 104.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la GPA en la semana 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), en comparación con -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina sola (p < 0,001) y -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) para exenatida sola (p < 0,001).

En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento

con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: 1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo ( $p=0,001$ ).

### Glucosa posprandial

El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a sitagliptina más metformina produjo reducciones de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la semana 48.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa postprandial a las 2 horas en la semana 28, en comparación con cualquiera de los medicamentos solos.

### Peso corporal

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina sola o metformina más sitagliptina, sulfonilurea o insulina (con o sin medicamentos hipoglucemiantes orales adicionales, incluida la metformina) produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas ( $p < 0,0001$ , Tablas 4, 5 y 6). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina más sitagliptina en comparación con placebo fue de -2,07 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo, o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2,14 y -2,88 kg, respectivamente.

Como tratamiento de adición a metformina en un estudio de no inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como resultado un cambio estadísticamente significativo del peso corporal en comparación con glipizida de -4,65 kg a las 52 semanas ( $p < 0,0001$ , Tabla 3) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5,06 kg y -4,38 kg, respectivamente).

La combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 8).

Un estudio de 24 semanas de 182 sujetos diabéticos empleando absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) para evaluar la composición corporal demostró reducciones con dapagliflozina 10 mg más metformina en comparación con placebo más metformina, respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada por DEXA, más que pérdida de tejido magro o líquidos. El tratamiento con dapagliflozina 10 mg más metformina mostró una disminución numérica del tejido adiposo visceral en comparación con el tratamiento con placebo y metformina en un subestudio con resonancia magnética.

### Presión arterial

En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas.

El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la semana 28 (-4,3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1,8 mmHg,  $p < 0,05$ ) y exenatida de liberación prolongada sola (-1,2 mmHg,  $p < 0,01$ ).

En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente.

En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo ( $p < 0,05$ ).

#### Pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 9\%$

En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c  $\geq 9,0\%$ , el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente).

#### Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3A (TFGe $\geq 45$ a $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 9).

**Tabla 9. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Dapagliflozina <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
N <sup>b</sup>	159	161
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo <sup>b</sup> (95% IC)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo <sup>c</sup> (95% IC)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>a</sup> Metformina o metformina hidrocloreto fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

<sup>b</sup> Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial.

<sup>c</sup> Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial.

\*  $p < 0,001$ .

#### Resultados cardiovasculares y renales

El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad  $\geq 55$  años en hombres o  $\geq 60$  años en mujeres y uno o más de dislipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida.

De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años.

La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% eran mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante  $\leq 5$  años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue

del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y el 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [UACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antidiabéticos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%).

Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa.

#### *Acontecimientos adversos cardiovasculares graves*

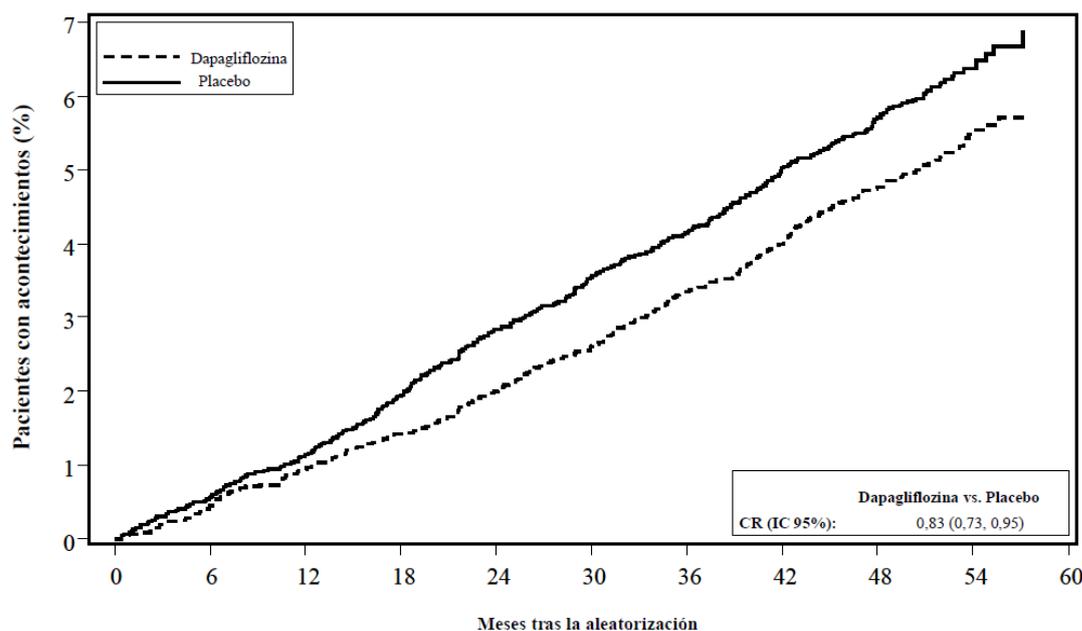
Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ( $p < 0.001$  unilateral).

#### *Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular*

Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

**Figura 1: Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular**



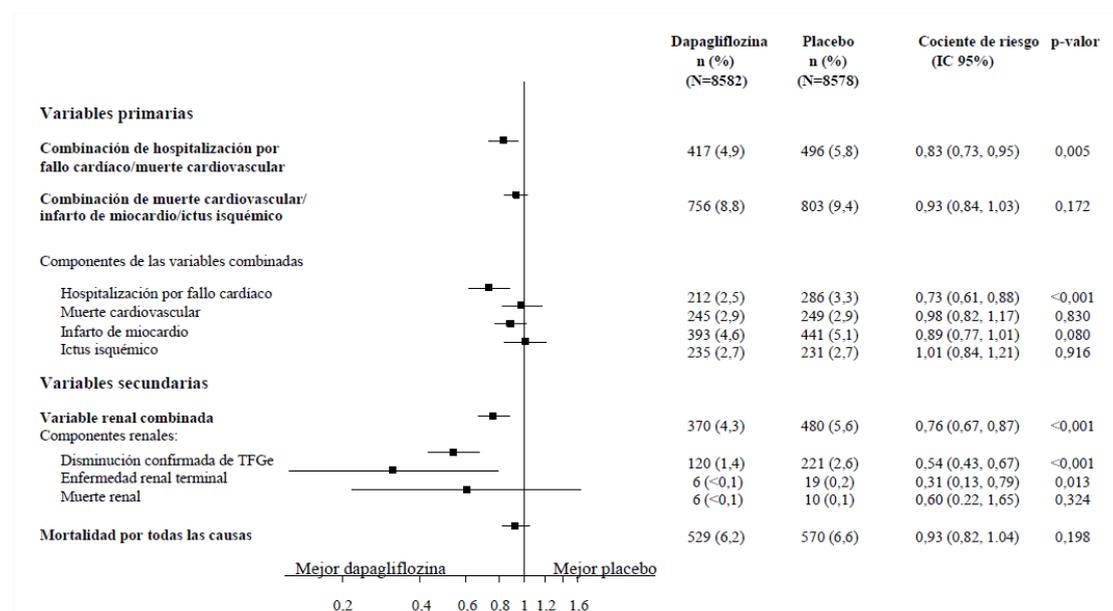
## Pacientes en riesgo

Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo. CR=cociente de riesgo  
IC=intervalo de confianza.

Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE (p=0,172). La variable renal combinada y la mortalidad por todas las causas, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado.

**Figura 2: Efecto del tratamiento de variables primarias combinadas y sus componentes, y las variables secundarias y componentes**



Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de TFGe  $\geq 40\%$  a TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o enfermedad renal terminal (diálisis  $\geq 90$  días o trasplante de riñón, TFGe confirmada  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y/o muerte renal o cardiovascular.

Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suma al número de acontecimientos en la variable compuesta.

IC=intervalo de confianza.

## Nefropatía

Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2).

El cociente de riesgo para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo.

Además, dapagliflozina redujo la aparición de nueva albuminuria confirmada (cociente de riesgo 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87]) y llevó a una mayor regresión de la macroalbuminuria (cociente de riesgo 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20]) en comparación con placebo.

### *Metformina*

Un estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta demostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 paciente-años) frente a dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 paciente-años),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 paciente-años);  $p=0,0034$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 12,7 acontecimientos/1.000 paciente-años;  $p=0,017$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 paciente-años frente a dieta sola 20,6 acontecimientos/1.000 paciente-años ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de sulfonilurea combinada e insulina en monoterapia con 18,9 acontecimientos/1.000 paciente-años ( $p=0,021$ );
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 18 acontecimientos/1.000 paciente-años, ( $p=0,01$ ).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Dapagliflozina/Metformina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los comprimidos de combinación Dapagliflozina/Metformina se consideran bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis correspondientes de dapagliflozina e hidrocloreuro de metformina como comprimidos individuales.

Se compararon la farmacocinética de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día y 10 mg de dapagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La administración de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día produjo una exposición similar global ( $AUC_{SS}$ ) a lo largo de un periodo de 24 horas a 10 mg de dapagliflozina administrados una vez al día. Como se esperaba, dapagliflozina 5 mg administrada dos veces al día en comparación con 10 mg de dapagliflozina una vez al día condujo a concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) menores de dapagliflozina y concentraciones plasmáticas mínimas ( $C_{mín}$ ) de dapagliflozina más elevadas.

### Interacción con los alimentos

La administración de este medicamento en voluntarios sanos después de una comida rica en grasa en comparación con después del estado de ayunas condujo a la misma exposición de dapagliflozina y metformina. La comida condujo a un retraso de 1 a 2 horas en las concentraciones máximas y una disminución de la concentración plasmática máxima del 29% de dapagliflozina y del 17% de metformina. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

### Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de este medicamento.

## Dapagliflozina

### Absorción

La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la  $C_{máx}$  y el AUC<sub>t</sub> de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%.

### Distribución

La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 litros.

### Biotransformación

La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos.

### Eliminación

Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ( $t_{1/2}$ ) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de [<sup>14</sup>C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

### Linealidad

La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante un máximo de 24 semanas.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la dapagliflozina.

#### *Insuficiencia hepática*

En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de  $C_{máx}$  y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron

clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

#### *Edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes  $> 70$  años.

#### *Sexo*

Se ha calculado que el  $AUC_{\text{ss}}$  medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres.

#### *Raza*

No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

#### *Peso corporal*

Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

#### *Población pediátrica*

La farmacocinética y farmacodinámica (glucosuria) en niños con diabetes mellitus tipo 2 con edad 10-17 años fue similar a las observadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

### Metformina

#### Absorción

Después de administrar una dosis oral de metformina, se alcanza el  $t_{\text{máx}}$  en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg u 850 mg equivale aproximadamente al 50-60% en sujetos sanos. Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se presupone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. Con las dosis y pautas habituales de administración de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 24-48 h y son generalmente inferiores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina ( $C_{\text{máx}}$ ) no sobrepasaron los 5  $\mu\text{g/ml}$ , ni siquiera con las dosis máximas.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El  $V_d$  medio fue de 63-276 l.

#### Biotransformación

La metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es  $> 400$  ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de administrar una dosis oral, la semivida de eliminación terminal

aparente es de aproximadamente 6,5 h.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

En pacientes con disminución de la función renal (basado en la medida de aclaramiento de creatinina), la semivida plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye en proporción a la disminución del aclaramiento de creatinina, conduciendo a niveles mayores de metformina en el plasma.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Administración conjunta de dapagliflozina y metformina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

A continuación se reflejan los datos de seguridad preclínica de cada uno de los principios activos de Dapagliflozina/Metformina.

#### Dapagliflozina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la progenie.

En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue  $\geq 15$  veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis

máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

### Metformina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina silicificada  
Croscarmelosa sódica  
Hipromelosa  
Fumarato de estearilo y sodio

#### Recubrimiento

##### *Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG*

Poli(alcohol vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol/PEG tipo 3350  
Talco  
Óxido de hierro amarillo  
Óxido de hierro rojo

##### *Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG*

Poli(alcohol vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol/ PEG tipo 3350  
Talco  
Óxido de hierro amarillo

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PCTFE/PVC/Alu con 14 ó 56 comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.  
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid) España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.006  
Dapagliflozina/Metformina Tecnigen 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.005

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)