

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

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

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos marrones, biconvexos, ovalados de 9,5 x 20 mm, recubiertos con película, con “5/850” grabado en una cara y “1067” en la otra.

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos amarillos, biconvexos, ovalados de 10,5 x 21,5 mm, recubiertos con película, con “5/1000” grabado en una cara y “1069” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xigduo está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
- en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, como la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones)
- en pacientes que ya se están tratando con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia o con metformina en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. Cada comprimido contiene una dosis fija de dapagliflozina y metformina (ver sección 2). Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, deben recibir una dosis diaria total de Xigduo equivalente a dapagliflozina 10 mg, más la dosis diaria total de metformina o la dosis terapéuticamente apropiada más próxima que ya estén tomando. Cuando Xigduo 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 a Xigduo 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

No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, TFG 60-89 ml/min. La dosis diaria máxima de metformina es 3000 mg y se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Sin embargo, se debe considerar una reducción de la dosis en relación con la disminución de la función renal. Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos 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.

Xigduo no está recomendado para uso en pacientes con TFG < 60 ml/min (ver sección 4.4). La eficacia de dapagliflozina es dependiente de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 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). También se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con la dapagliflozina (ver las secciones 4.4 y 5.2). Debido a la experiencia terapéutica limitada con dapagliflozina en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento en esta población.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Xigduo 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 4.4 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

Generales

Xigduo no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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), Xigduo 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 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 Xigduo 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 de dapagliflozina, un componente de este medicamento, depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por tanto, no se recomienda emplear este medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con TFG < 60 ml/min) (ver sección 4.2).

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 las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).
- Para la función renal con niveles de TFG que se aproximen a una insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Si la función renal cae por debajo de una TFG < 60 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.
- 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, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos

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

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa (ver sección 4.5) o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

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 enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen 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 potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. 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. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que 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 dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. 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 (≥ 65 años)

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).

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversibles (ver sección 4.8).

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (ver sección 4.8).

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver las secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

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.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Combinaciones no estudiadas

No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

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 Xigduo 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

Xigduo 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.

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 Xigduo. 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 glucuroconjugación 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 (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni 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 CYP3A4) resultó en un aumento del 19 % del AUC de la simvastatina y un 31 % del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Otras interacciones

No se han estudiado los efectos del tabaco, la alimentación, los medicamentos a base de plantas ni el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de dapagliflozina.

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. Utilice 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 interactuar 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_{max} 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 Xigduo 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 Xigduo 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 la dapagliflozina o de la 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 Xigduo 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 Xigduo.

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 12 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 un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido placebo, con las excepciones de los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea (SU) y adición a insulina. Los tratamientos de combinación con sulfonilurea y adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver *Hipoglucemia* más abajo).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los ensayos clínicos de dapagliflozina más metformina, los ensayos clínicos de dapagliflozina y los ensayos 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos post-comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas*, b,c Infección del tracto urinario*, b,d	Infección por hongos**		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed**	Cetoacidosis diabética ^k	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 ^{h,§}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Alteración del gusto [§] Mareos			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Síntomas gastrointestinales ^{i,§}		Estreñimiento** Sequedad de boca**		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Trastornos de la función hepática [§] Hepatitis [§]

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					Urticaria [§] Eritema [§] Prurito [§]
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda [*]			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**} Insuficiencia renal ^{**,b}		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina ^b Dislipidemia ^j	Aumento de la creatinina sanguínea ^{**,b} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}		

^a La tabla muestra los datos de las reacciones adversas hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico, excepto lo marcado con §, para los que las reacciones adversas y las categorías de frecuencia se basan en información de la Ficha Técnica de metformina disponible en la Unión Europea.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c 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.

^d 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.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g 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.

^h El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 que muy rara vez podría conducir a déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

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

^j El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: 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 %.

^k Ver sección 4.4

^{*} Notificadas en ≥ 2 % de los sujetos y ≥ 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.

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.

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

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.

Depleción del volumen

Se notificaron reacciones relacionadas con 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).

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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.

Infecciones del tracto urinario

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.

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas al medicamento 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 eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) 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 eGFR ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (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 $\leq 0,5$ 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.

Hormona paratiroidea (PTH)

Se observaron ligeros aumentos en los niveles séricos de PTH, siendo los aumentos mayores en individuos con niveles iniciales de concentración de PTH más elevados. Las mediciones de la densidad ósea en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve no indicaron ninguna pérdida ósea durante un periodo de tratamiento de dos años.

Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50 %) y placebo/comparador (1,50 %), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto periodo de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios post-autorización.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 7,7 % de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 3,8 % de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,7 % y 0,8 % de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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 la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos 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

Xigduo combina dos medicamentos antihiper glucemiantes con mecanismos de acción diferentes y complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2: dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2 (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) del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2).

El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón sin que se haya detectado ninguna expresión en más de 70 tejidos distintos, incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, mama, vejiga y cerebro. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la reabsorción de la glucosa filtrada continúa. 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. 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.

La excreción urinaria de glucosa (glucurésis) inducida por dapagliflozina se asocia a una pérdida calórica y una reducción del peso. La inhibición del cotransportador de glucosa y sodio por dapagliflozina también se asoció a diuresis leve y a natriuresis transitoria.

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 antihiperglucemiantes 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 glucogenolisis;
- 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

La administración conjunta de dapagliflozina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes de tipo 2 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 en comparación con placebo en combinación con metformina. Estos 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.

Control glucémico

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 $\leq 10\%$). 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 2). 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 2. Resultados en la Semana 52 (LOCF^a) de un estudio con control activo comparando dapagliflozina con en adición a la metformina

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

^a LOCF: última observación considerada

^b Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior

^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial

^d 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 3, 4 y 5). 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 3).

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 la 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 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCF^a) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o metformina más sitagliptina

	Adición en combinación					
	Metformina ¹		Metformina ^{1,b}		Metformina ¹ + Sitagliptina ²	
	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozina 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD
N^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Cambio con respecto al valor inicial ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Diferencia con respecto a placebo ^d (IC del 95 %)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58, -0,23)	
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7 %						
Ajustado respecto al valor inicial	40,6**	25,9	38,2** (N = 90)	21,4 (N=87)		
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (media)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Cambio con respecto al valor inicial ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferencia con respecto a placebo ^d (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; ² sitagliptina 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 4. 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	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Valor inicial (media)	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo ^c	-0,69*	
(IC del 95 %)	(-0,89, -0,49)	
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7 %		
Ajustado respecto al valor inicial	31,8*	11,1
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo ^c	-2,07*	
(IC del 95 %)	(-2,79, -1,35)	

¹Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥ 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.

^aPacientes aleatorizados y tratados con un valor inicial de al menos 1 medida de eficacia post-valor basal.

^bHbA1c analizada utilizando LRM (Análisis de medidas longitudinales repetidas)

^cMedia de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

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

Tabla 5. Resultados en la Semana 24 (LOCF^a) 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 ²	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,58	8,46
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-0,90	-0,30
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95 %)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94,63	94,21
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-1,67	0,02
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95 %)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dosis media de insulina diaria (UI)¹		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al valor inicial ^c	-1,16	5,08
Diferencia con respecto a placebo ^c (IC del 95 %)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10 % (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada

^b 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

^c 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

¹ 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.

² El cincuenta por ciento de los sujetos recibía monoterapia con insulina en el momento inicial; el 50 % recibía 1 ó 2 hipoglucemiante(s) 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.

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 glucemia en ayunas (-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.

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.

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 3, 4 y 5). 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 2) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5,06 kg y -4,38 kg, respectivamente).

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.

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.

Seguridad cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de episodios cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, 34,4 % de los sujetos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio y 67,9 % tenía hipertensión. Los acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el primer episodio de uno de los criterios de valoración siguientes: muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio (IM) u hospitalización por angina inestable. La tasa de acontecimientos principales fue del 1,62 % por paciente-año en los sujetos tratados con dapagliflozina y del 2,06 % por paciente-año en los sujetos tratados con el comparador. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,79 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,58; 1,07) lo que indica que en este análisis, dapagliflozina no se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La muerte cardiovascular, IM e ictus se observaron con una razón de riesgos de 0,77 (95 % IC: 0,54; 1,10).

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).

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 Xigduo 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 Xigduo se consideran bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis correspondientes de dapagliflozina e hidrocloreto 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_{τ} 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 [14 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 hasta 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40 % y un 67 % mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. 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 de edad.

Sexo

Se ha calculado que el AUC_{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

No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.

Metformina

Absorción

Después de administrar una dosis oral de metformina, se alcanza el $t_{m\acute{a}x}$ 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 Xigduo.

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 ≥ 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 ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 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

Hidroxipropil celulosa (E463)
Celulosa microcristalina (E460(i))
Estearato de magnesio (E470b)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE/Alu.

Tamaños de envase:

14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blísters no precortados.

60x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos.

Envase múltiple con 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película en blísters no precortados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimidos
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimidos
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimidos
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimidos
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimido (unidosis)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimidos (envase múltiple)

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimidos
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimidos
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimidos
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimidos
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimido (unidosis)
EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) comprimidos (envase múltiple)

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

16 Enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
Anagni, 03012
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
60x1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR– PARTE DEL ENVASE MÚLTIPLE – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/900/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

CARTONAJE INTERIOR – PARTE DEL ENVASE MÚLTIPLE – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no se puede vender por
separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/900/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE- CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
60x1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR – PARTE DEL ENVASE MÚLTIPLE - CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/900/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

CARTONAJE INTERIOR– PARTE DEL ENVASE MÚLTIPLE – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película
dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no se puede vender por
separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/900/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PRECORTADOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos
dapagliflozina/ HCl de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (NO PRECORTADOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos
dapagliflozina/HCl de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Blíster de 10 comprimidos: {Símbolo de Sol/Luna}

Blíster de 14 comprimidos: Lun. Mar. Mie. Jue. Vie. Sab. Dom.

{Símbolo de Sol/Luna}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (PRECORTADOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos
dapagliflozina/HCl de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS (NO PRECORTADOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos
dapagliflozina/HCl de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Blíster de 10 comprimidos: {Símbolo de Sol/Luna}
Blíster de 14 comprimidos: Lun. Mar. Mie. Jue. Vie. Sab. Dom.
{Símbolo de Sol/Luna}

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película **Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película** dapagliflozina/hidrocloruro de metformina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xigduo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xigduo
3. Cómo tomar Xigduo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xigduo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xigduo y para qué se utiliza

Este medicamento contiene dos principios activos diferentes llamados dapagliflozina y metformina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos que se denominan “antidiabéticos orales”.

Este medicamento se utiliza para un tipo de diabetes llamada “diabetes tipo 2” en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) y que normalmente aparece cuando se es mayor. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas no produce suficiente insulina o su cuerpo no es capaz de utilizar la insulina que produce adecuadamente. Esto conduce a un alto nivel de azúcar (glucosa) en su sangre. Dapagliflozina actúa eliminando el exceso de azúcar de su cuerpo a través de la orina y disminuye la cantidad de azúcar en su sangre. Metformina actúa principalmente inhibiendo la producción de glucosa en el hígado.

- Estos son medicamentos que se toman por vía oral para la diabetes.
- Este medicamento se toma en combinación con dieta y ejercicio.
- Este medicamento se utiliza si su diabetes no puede controlarse con otros medicamentos utilizados para tratar la diabetes, junto con la dieta y el ejercicio.
- Su médico podría pedirle que tome este medicamento solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes. Puede tratarse de otro medicamento administrado por vía oral y/o puede ser insulina administrada por inyección.
- Si ya está utilizando dapagliflozina y metformina en comprimidos individuales, su médico podría pedirle que cambie a este medicamento. Para evitar la sobredosis, no continúe tomando los comprimidos de dapagliflozina y de metformina, si está tomando este medicamento.

Es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xigduo

No tome Xigduo:

- si es alérgico a la dapagliflozina, la metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido alguna vez un coma diabético.
- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver “Riesgo de acidosis láctica” a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas “cuerpos cetónicos” se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- si tiene una reducción grave de la función renal.
- si tiene una infección grave.
- si ha perdido gran cantidad de agua del cuerpo (deshidratación), por ej. debido a una diarrea prolongada o grave, o si ha vomitado varias veces seguidas.
- si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o si tiene insuficiencia cardíaca o algún problema grave de la circulación sanguínea o dificultad para respirar.
- si tiene problemas de hígado.
- si consume grandes cantidades de alcohol, todos los días o sólo de vez en cuando (ver sección “Toma de Xigduo con alcohol”).

No tome este medicamento si le aplica alguna de las situaciones anteriores.

Advertencias y precauciones

Riesgo de acidosis láctica

Xigduo puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Xigduo durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Xigduo y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento, y durante el tratamiento:

- si tiene “diabetes tipo 1” - el tipo que aparece normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina.
- si experimenta una pérdida de peso rápida, tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio inusual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente. Estos síntomas pueden ser señal de “cetoacidosis diabética” – un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas en la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- si tiene algún problema de riñón. Su médico comprobará la función de su riñón.
- si tiene niveles muy altos de glucosa en sangre que pueden provocarle deshidratación (perder demasiado líquido del organismo). Los posibles signos de la deshidratación se incluyen al principio de la sección 4 “Posibles efectos adversos”. Informe a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si presenta alguno de estos signos.
- si está tomando medicamentos para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) o tiene antecedentes de presión arterial baja (hipotensión). Se incluye más información más adelante en “Toma de Xigduo con otros medicamentos”.
- si tiene antecedentes de enfermedad cardíaca grave o si ha tenido un ictus.
- si presenta infecciones urinarias a menudo. Este medicamento puede causar infecciones urinarias y es posible que su médico desee vigilarle más de cerca. Puede que su médico valore cambiar temporalmente su tratamiento si desarrolla una infección grave.
- si tiene 75 años de edad o más, no debe empezar a tomar este medicamento. Esto es debido a que podría ser más propenso a algunos efectos adversos.
- si está tomando otro medicamento para la diabetes que contenga “pioglitazona”, no debe iniciar el tratamiento con este medicamento.
- si presenta un aumento de la cantidad de glóbulos rojos en sangre, observado en los análisis.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Xigduo mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Xigduo y cuándo reiniciarlo.

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y siga cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica (o no está seguro), hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Funcionamiento de los riñones

Durante el tratamiento con Xigduo, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa este medicamento, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Xigduo

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Xigduo antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Xigduo y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Xigduo. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- si está tomando un medicamento empleado para eliminar líquido del organismo (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar este medicamento. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen al principio de la sección 4 “Posibles efectos adversos”.
- si está tomando otros medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre, como insulina o un medicamento tipo “sulfonilurea”. Puede que su médico decida reducir la dosis de estos medicamentos para evitar que presente niveles de azúcar en sangre demasiado bajos (hipoglucemia).
- si está tomando cimetidina, un medicamento usado para tratar problemas de estómago.
- si está usando broncodilatadores (agonistas beta-2) que se usan para tratar el asma.
- si está usando corticosteroides, que se usan para tratar la inflamación en enfermedades como el asma y la artritis.
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II).

Toma de Xigduo con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Xigduo, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, solicite consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Debe dejar de tomar este medicamento si se queda embarazada, debido a que no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (los últimos seis meses). Consulte a su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Consulte a su médico si quiere dar o está dando el pecho antes de tomar este medicamento. No debe usar este medicamento durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento ejerce una influencia nula o insignificante sobre la capacidad de conducir o usar máquinas. Tomarlo con otros medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en sangre, como la insulina o un medicamento tipo “sulfonilurea”, puede provocar niveles muy bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), que puede provocar síntomas tales como debilidad, mareo, aumento de la sudoración, aceleración del pulso, alteraciones de la visión o dificultad para concentrarse, que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas. No conduzca ni use herramientas ni máquinas si empieza a sentir estos síntomas.

3. Cómo tomar Xigduo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad debe tomar

- La cantidad de este medicamento que tomará varía dependiendo de su estado y de las dosis que toma actualmente de metformina y/o comprimidos individuales de dapagliflozina y metformina. Su médico le indicará exactamente qué concentración de este medicamento que debe tomar.
- La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día.

Cómo tomar este medicamento

- Trague el comprimido entero con medio vaso de agua.
- Tómese el comprimido con alimentos. Esto es para reducir el riesgo de efectos adversos en el estómago.
- Tómese su comprimido dos veces al día, una por la mañana (desayuno) y una por la noche (cena).

Su médico puede recetarle este medicamento junto con otro(s) medicamento(s) para reducir la cantidad de azúcar en su sangre. Estos pueden ser medicamento(s) por vía oral o insulina administrada por inyección. Recuerde tomar estos otros medicamento(s) siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener los mejores resultados para su salud.

Dieta y ejercicio

Para controlar su diabetes deberá continuar con la dieta y el ejercicio, incluso cuando tome este fármaco. Por eso es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y ejercicio de su médico, farmacéutico o enfermero. En particular, si está siguiendo una dieta de control de peso para diabéticos, continúe con ella mientras esté tomando este medicamento.

Si toma más Xigduo del que debe

Si toma más comprimidos de Xigduo de los debidos, puede experimentar acidosis láctica. Los síntomas de la acidosis láctica incluyen tener muchas náuseas o vómitos, dolor de estómago, calambres musculares, cansancio intenso o dificultad para respirar. Si esto le ocurre a usted, puede necesitar tratamiento hospitalario inmediato, ya que la acidosis láctica puede llevar al coma. Deje de tomar este medicamento inmediatamente y contacte con un médico o el hospital más cercano enseguida (ver sección 2). Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Xigduo

No tome una dosis doble de este medicamento para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Xigduo

No deje de tomar este medicamento sin antes consultar a su médico. El azúcar en su sangre puede aumentar sin este medicamento.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Xigduo y consulte con un médico inmediatamente si advierte alguno de estos efectos adversos graves o potencialmente graves:

- **Acidosis láctica**, ocurre raramente (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) Xigduo puede causar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”), Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar Xigduo y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

- **Deshidratación:** pérdida excesiva de líquidos del organismo, ocurre con poca frecuencia (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

Estos son los signos de deshidratación:

- boca muy seca o pegajosa, sensación de sed intensa
- sensación intensa de somnolencia o cansancio
- micciones (orina) escasas o nulas
- latido cardíaco rápido.

- **Infección del tracto urinario,** ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Estos son los signos de una infección grave del tracto urinario:

- fiebre y/o escalofríos
- sensación de escozor al miccionar (orinar)
- dolor de espalda o en el costado.

Aunque es poco frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

Contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Éstos son los signos de cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 Advertencias y precauciones):

- aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- pérdida de peso rápida
- tiene náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia y cansancio poco habituales
- olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.

Esto puede ocurrir a pesar de los niveles de glucosa en sangre. Su médico debe decidir si interrumpe de forma temporal o permanente su tratamiento con Xigduo.

Contacte con un médico tan pronto como sea posible si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Disminución de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia),** se observa de forma muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) – cuando tome este medicamento junto con una sulfonilurea u otros medicamentos que reducen los niveles de azúcar en sangre, como la insulina.

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

- escalofríos, sudoración, sensación de gran ansiedad, latido cardíaco rápido
- sensación de hambre, dolor de cabeza, alteraciones de la visión
- cambio del estado de ánimo o sensación de confusión.

Su médico le explicará cómo tratar la disminución de los niveles de azúcar en sangre y qué hacer si sufre alguno de los signos anteriores.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas, vómitos
- diarrea o dolor de estómago
- pérdida del apetito

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones genitales (candidiasis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picor y flujo u olor anormal)
- dolor de espalda
- mayor cantidad de orina de lo normal o necesidad de orinar más frecuentemente
- cambios en los niveles de colesterol o lípidos en la sangre (observado en los análisis)
- cambios en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)
- cambios en el gusto
- mareos

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sed
- estreñimiento
- molestia al orinar
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- sequedad de boca
- disminución de peso
- cambios en los análisis de sangre (creatinina o urea)
- disminución de la función renal

Muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- disminución de los niveles de vitamina B12 en la sangre
- resultados anómalos en los análisis de la función hepática, inflamación del hígado (hepatitis)
- enrojecimiento de la piel (eritema), picor o prurito (habones)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xigduo

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster o el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xigduo

- Los principios activos son dapagliflozina e hidrocloreuro de metformina (HCl de metformina). Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Xigduo 5 mg/850 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Cada comprimido recubierto con película (comprimido) de Xigduo 5 mg/1.000 mg contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: hidroxipropilcelulosa (E463), celulosa microcristalina (E460(i)), estearato de magnesio (E470b), carboximetilalmidón sódico.
 - cubierta pelicular: alcohol polivinílico (E1203), macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxidos de hierro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos con película de Xigduo 5 mg/850 mg son marrones, ovalados de 9,5 x 20 mm. Llevan “5/850” grabado en una cara y “1067” en la otra.
- Los comprimidos recubiertos con película de Xigduo 5 mg/1.000 mg son amarillos, ovalados de 10,5 x 21,5 mm. Llevan “5/1000” grabado en una cara y “1069” en la otra.

Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Xigduo 5/1.000 mg comprimidos recubiertos con película están disponibles en blísters de PVC/PCTFE/Alu. Los tamaños de envase son de 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blísters no precortados, envases de 60x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos y envases múltiples de 196 (2 envases de 98) comprimidos con cubierta pelicular en blísters no precortados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana de Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

Conclusiones científicas

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) se utilizan junto con la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes de tipo 2, tanto solos como en combinación con otros antidiabéticos.

En marzo de 2016, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de la canagliflozina informó a la EMA de un aumento de los casos de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina de aproximadamente el doble en comparación con el placebo en el estudio de episodios cardiovasculares (CV) CANVAS en curso patrocinado por el TAC. Por otro lado, un análisis del estudio renal CANVAS-R en curso, con una población similar a la del estudio CANVAS, mostró un desequilibrio del número de amputaciones.

Además de la información recibida por la EMA, el Comité Independiente de Vigilancia de los Datos (CIVD) de los estudios CANVAS y CANVAS-R, que tiene acceso a todos los datos de seguridad y resultados CV desenmascarados, recomendó continuar con el estudio, que se adoptaran medidas para reducir al mínimo este riesgo potencial y que se informara adecuadamente a los participantes sobre este riesgo.

La Comisión Europea (CE) puso en marcha un procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 el 15 de abril de 2016; se solicitó al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) que evaluara el impacto en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen canagliflozina, que valorara si se trata de un problema de los fármacos de esa clase y que emitiera una recomendación antes del 31 de marzo de 2017 sobre si las autorizaciones de comercialización correspondientes deben mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse y si es necesario adoptar medidas provisionales para garantizar el uso seguro y eficaz de estos medicamentos.

El 2 de mayo de 2016 se distribuyó una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar a dicho colectivo de que se había observado una incidencia dos veces mayor de amputaciones de miembros inferiores (principalmente de dedos de los pies) en un ensayo clínico de canagliflozina; además, se destacó la necesidad de asesorar a los pacientes acerca de la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies. En la comunicación también se pedía a los profesionales sanitarios que valorasen suspender el tratamiento en los pacientes que presentasen acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación.

Por otro lado, el PRAC consideró que no podía descartarse un efecto de clase, ya que todos los inhibidores del SGLT2 comparten un mismo mecanismo de acción, que se desconoce el posible mecanismo que conduce al aumento del riesgo de amputación y que, por el momento, no se ha identificado una causa subyacente específica de los medicamentos que contienen canagliflozina. En consecuencia, el 6 de julio de 2016, la CE solicitó que se ampliase el procedimiento actual para incluir todos los productos autorizados de la clase de los inhibidores del SGLT2.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Una vez valorados todos los datos disponibles, el PRAC determinó que el creciente número de datos sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirmaba el mayor riesgo de amputación de la canagliflozina; es improbable que la diferencia en el riesgo de amputación observada con la canagliflozina en comparación con el placebo sea un hallazgo casual. El PRAC también consideró que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos.

El PRAC también dictaminó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a otros productos de su clase. Todos los fármacos de

esta clase tienen el mismo modo de acción y no se ha confirmado la existencia de un mecanismo subyacente que sea específico de la canagliflozina. Por tanto, todavía no está claro el mecanismo de acción que permitiría averiguar qué pacientes están en riesgo.

El PRAC señaló que, hasta el momento, el aumento del riesgo de amputación se ha observado únicamente con la canagliflozina, pero todavía está en marcha un amplio estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina; además, en el extenso estudio de resultados cardiovasculares realizado con empagliflozina (EMPA-REG) que ya ha finalizado no se hizo un registro sistemático de las amputaciones. Así, en estos momentos no es posible determinar si el aumento del riesgo de amputación es o no un efecto de clase.

Por tanto, una vez valorados todos los datos presentados, y a la vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos indicados anteriormente sigue siendo positiva, pero consideró necesario introducir cambios en la información sobre el producto de todos los inhibidores del SGLT2 autorizados para añadir información sobre el riesgo de amputación de miembros inferiores, así como reflejar actividades de farmacovigilancia adicionales en el plan de gestión de riesgos (PGR). Está previsto que los estudios CANVAS y CANVAS-R y los estudios CREDENCE y DECLARE finalicen en 2017 y 2020, respectivamente. El análisis final de estos estudios, después del desenmascaramiento, proporcionará más información sobre la relación riesgo/beneficio de los inhibidores del SGLT2, en especial del riesgo de amputación de miembros inferiores.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para los productos enumerados en el Anexo A;
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización en relación con el riesgo de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) para la diabetes mellitus de tipo 2;
- El PRAC consideró que los datos disponibles sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirman que el tratamiento con canagliflozina puede contribuir al aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores, principalmente de los dedos de los pies;
- El PRAC también señaló que aún no se conoce un mecanismo de acción que permita saber qué pacientes están en riesgo;
- El PRAC opinó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a los otros productos de su clase;
- El PRAC indicó que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos sobre estos acontecimientos;
- Por lo tanto, el PRAC consideró que el riesgo podría constituir un posible efecto de clase;
- Dado que no se pudieron identificar factores de riesgo específicos aparte de los factores de riesgo de amputación generales que pueden contribuir a este tipo de acontecimientos, el PRAC recomendó que se asesorara a los pacientes en el cuidado preventivo periódico de los pies y el mantenimiento de una hidratación adecuada como consejos generales para evitar la amputación;

- Por tanto, el PRAC consideró que el riesgo de amputación de miembros inferiores se debería incluir en la información sobre el producto de todos los medicamentos enumerados en el Anexo A, con una advertencia destacada sobre la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies dirigida a los profesionales sanitarios y los pacientes. La advertencia para la canagliflozina incluye también información de que, ante la aparición de acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación, debe valorarse la suspensión del tratamiento. En el caso de la canagliflozina, se han incluido también las amputaciones de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) como reacción adversa en la información sobre el producto;
- El PRAC también consideró necesario recopilar información complementaria sobre las amputaciones a través de cuadernos de recogida de datos (CRD) adecuados en los ensayos clínicos, cuestionarios de seguimiento para los casos aparecidos después de la comercialización, el uso de listas comunes de términos preferentes (PT) del MedDRA para los acontecimientos que pueden desembocar en una amputación y la realización de metanálisis apropiados de grandes estudios, incluidos los estudios de resultados cardiovasculares. Deben actualizarse en consecuencia todos los PGR mediante la correspondiente modificación, que se presentará, como máximo, un mes después de la decisión de la Comisión Europea;

El PRAC concluyó, por consiguiente, que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2 señalados en el Anexo A continúa siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las actividades de farmacovigilancia complementarias que deben reflejarse en el plan de gestión de riesgos.

Por tanto, el PRAC recomendó modificar las condiciones de la autorización de comercialización de los medicamentos enumerados anteriormente a los que se hace referencia en el Anexo A, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Conclusiones generales

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda modificar las condiciones de la autorización de comercialización de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy.