

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de dapagliflozina como dapagliflozina propanodiol.

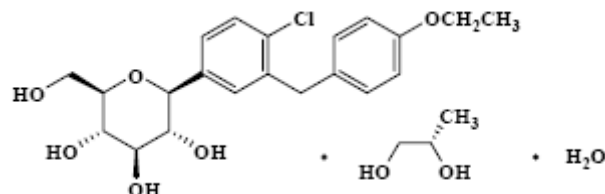
Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de dapagliflozina como dapagliflozina propanodiol.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Para excipientes, ver sección 6.1 de Excipientes

Dapagliflozina propanodiol se describe químicamente como D-glucitol, 1,5-anhidro-1-C-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)methyl]fenil]-, (1S)-, compuesto con (2S)-1,2-propanodiol, hidrato (1:1:1). La fórmula empírica es  $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$  y el peso molecular es 502.98. La fórmula estructural es:



## 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### 4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FORXIGA está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para:

- El tratamiento de la diabetes como complemento de la dieta y ejercicio. FORXIGA puede administrarse como monoterapia o en combinación con otros medicamentos indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- Para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular establecida o con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018

Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)

## **4.2. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada de FORXIGA es de 10 mg una vez al día, por vía oral, y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.

### ***Monoterapia y terapia de adición en combinación***

La dosis recomendada de FORXIGA es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina (con o sin una sulfonilurea), una tiazolidinediona, una sulfonilurea (glipizida, glimepirida), un inhibidor de la DPP4 (sitagliptina) (con o sin metformina), o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina).

Para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, la dosis recomendada es de 10 mg, 1 vez al día.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes con Insuficiencia renal***

No se necesita un ajuste de la dosis basado en la función renal.

No se recomienda FORXIGA para el tratamiento de la diabetes en pacientes con una eGFR persistentemente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ya que la eficacia glicémica depende de la función renal (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

#### ***Pacientes con Insuficiencia Hepática***

No es necesario realizar un ajuste a la dosis de la FORXIGA en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (ver la sección 5.2).

#### ***Pacientes pediátricos y adolescentes***

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA en niños y adolescentes.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

No es necesario un ajuste de la dosis de FORXIGA basado en la edad (ver la sección 5.1). Es más probable que los pacientes mayores presenten deterioro de la función renal. Las recomendaciones de función renal entregadas para todos los pacientes también se aplican a los pacientes de edad avanzada (ver la sección 4.4).

#### ***Pacientes expuestos a un riesgo de depleción de volumen***

En el caso de pacientes en riesgo de presentar depleción de volumen debido a enfermedades coexistentes, una dosis inicial de 5 mg de FORXIGA podría resultar adecuada (ver las secciones 4.4 y 5.1).

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018  
Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**4.3. CONTRAINDICACIONES**

FORXIGA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO****Uso en pacientes con insuficiencia renal**

No se recomienda FORXIGA para el tratamiento de la diabetes cuando existe una eGFR persistentemente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ya que la eficacia glicémica depende de la función renal. La función renal debiera evaluarse antes de comenzar la terapia con FORXIGA y en forma periódica de ahí en adelante.

No se ha estudiado el uso de FORXIGA en pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal en estadio terminal.

**Uso en pacientes con un riesgo de depleción de volumen**

Debido a su mecanismo de acción, FORXIGA induce diuresis osmótica que puede conducir a una modesta disminución de la presión arterial observada en estudios clínicos (ver la sección 5.1). En el caso de los pacientes en riesgo de presentar depleción de volumen, una dosis inicial de 5 mg de FORXIGA podría resultar apropiada. Se debiera considerar la interrupción temporal de FORXIGA en los pacientes que presentan depleción de volumen.

**Cetoacidosis**

Los factores que predisponen a la cetoacidosis incluyen una baja reserva de la función de células beta lo que resulta a partir de trastornos pancreáticos (por ej., diabetes de tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía del páncreas), reducción de la dosis de insulina, reducción de la ingesta calórica o aumento de las necesidades de insulina debido a infecciones, enfermedad o cirugía y consumo excesivo de alcohol. FORXIGA debiera usarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes tratados con FORXIGA que presentan signos y síntomas concordantes con una cetoacidosis, donde se incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y disnea, debieran ser evaluados en busca de cetoacidosis, incluso si los niveles sanguíneos de glucosa están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Si se sospecha la presencia de cetoacidosis se debiera considerar la discontinuación o interrupción temporal del FORXIGA y se debiera evaluar al paciente con prontitud.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg*****Diabetes Mellitus de Tipo 2***

Han habido reportes de cetoacidosis, incluyendo cetoacidosis diabética (DKA), en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que toman FORXIGA y otros inhibidores del SGLT2. Forxiga no está indicado para el tratamiento de pacientes con Diabetes mellitus tipo 1.

**Uso con medicamentos con efectos hipoglucemiantes conocidos**

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis menor de insulina o de secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia cuando se usa en combinación con FORXIGA en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (véase la sección 5.1).

**4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

El metabolismo de la dapagliflozina es mediado principalmente por la conjugación con glucuronido dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O glucuronido, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios *in vitro*, ni la dapagliflozina ni la dapagliflozina 3-O-glucuronido inhibieron la CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, y tampoco indujeron la CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no resulta esperable que la dapagliflozina altere la depuración (“clearance”) metabólica de medicamentos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas, y no se espera que medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas alteren el clearance metabólico de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un débil sustrato del transportador activo glucoproteína P (P-gp) y la dapagliflozina 3-O-glucuronido es un sustrato para el transportador activo OAT3. La dapagliflozina o la dapagliflozina 3-O-glucuronido no inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 o OAT3. En general, resulta improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente y que son sustratos de P-gp, OCT2, OAT1 o OAT3.

**Efectos de otros medicamentos sobre la dapagliflozina**

En estudios de interacción realizados en sujetos sanos, utilizando principalmente el diseño de dosis única, la farmacocinética de la dapagliflozina no fue alterada por la metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (un sustrato de CYP2C8 [mayor] y CYP3A4 [menor]), sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y un sustrato de la glicoproteína P), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (un inhibidor de la  $\alpha$  glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no sería esperable una interacción significativa de la dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, y otros inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa.

Luego de la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de diferentes transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármacos) o ácido mefenámico (un inhibidor de la UGT1A9), se observó una disminución del 22% y un aumento del 51%, respectivamente, en la

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

exposición sistémica a dapagliflozina, aún cuando en ninguno de los dos casos se apreció un efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de la glucosa a las 24 horas.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no cambio de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina para aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

**Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos**

En estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de la metformina, la pioglitazona, la sitagliptina, la glimepirida, la hidroclorotiazida, la bumetanida, el valsartán, la simvastatina, la digoxina (un sustrato de P-gp) o la warfarina (la S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto, la dapagliflozina no es un inhibidor clínico significativo de la vía de transporte de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp y del metabolismo mediado por CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no alteró de manera significativa las respuestas farmacodinámicas en el estado estacionario (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

La dapagliflozina no afectó la actividad anticoagulante de la warfarina según lo medido a través del tiempo de protrombina (Tasa Internacional Normalizada [INR]).

**Otras interacciones**

Los efectos del tabaquismo, dieta, productos herbarios y uso de alcohol sobre los parámetros farmacocinéticos de la dapagliflozina no se han estudiado de manera específica.

***Interferencia con ensayo 1,5-Anhidroglucitol (1,5-AG)***

No se recomienda el seguimiento del control glicémico con el ensayo de 1,5-AG ya que las mediciones de 1,5-AGAG son poco confiables para evaluar el control glicémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Use métodos alternativos para el seguimiento del control glicémico.

**4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA****Embarazo**

FORXIGA no debe usarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Durante el periodo correspondiente al segundo y tercer trimestre de gestación con respecto a la maduración renal humana, la exposición de ratas gestantes a la dapagliflozina se asoció con un aumento de la incidencia y/o severidad de las dilataciones pélvicas y tubulares en la progenie (ver 5.3 Datos Preclínicos de Seguridad - Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos en la fertilidad).

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018  
Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

En estudios convencionales de desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina en intervalos coincidentes con el primer trimestre de ausencia de organogénesis renal en seres humanos. No se observaron toxicidades del desarrollo en conejos con ninguna de las dosis examinadas (1191x la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD]). En ratas, la dapagliflozina no resultó ni embrio-fetal ni teratogénica (1441x la MRHD) en ausencia de toxicidad materna.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con FORXIGA en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con FORXIGA.

**Lactancia**

Las mujeres en período de lactancia no debieran usar FORXIGA. Los estudios realizados en ratas han demostrado la excreción de FORXIGA en la leche. La exposición directa e indirecta de FORXIGA en ratas juveniles recién destetadas y durante la última etapa de preñez están cada una de ellas asociadas, con un aumento de la incidencia y/o severidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías, aun cuando se desconocen las consecuencias funcionales de estos efectos a largo plazo. Estos periodos de exposición coinciden con un intervalo de tiempo crítico de maduración renal en las ratas. Dado que, en el ser humano, la maduración funcional de los riñones continúa durante los 2 primeros años de vida, la dilatación tubular y de la pelvis renal asociada con FORXIGA observada en ratas jóvenes podría constituir un riesgo potencial para la maduración renal en seres humanos durante los primeros 2 años de vida. Por otro lado, los efectos negativos en el aumento de peso asociados con la exposición durante la lactancia en ratas jóvenes sugieren que el tratamiento con FORXIGA debe evitarse durante los 2 primeros años de vida (ver sección 5.3).

Se desconoce si FORXIGA o su metabolito se excretan en la leche materna humana.

**4.7. EFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No se han realizado estudios sobre los efectos de FORXIGA en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**4.8. Efectos no deseados****Estudios clínicos**

El perfil de seguridad de la dapagliflozina se ha evaluado en programas de desarrollo clínico para la diabetes mellitus de tipo 2. Esto incluye más de 15.000 sujetos tratados con dapagliflozina para la diabetes de tipo 2. Para más información acerca de los estudios clínicos, véase la sección 5.1

La incidencia de reacciones adversas se determinó usando un grupo preespecificado de pacientes a partir de 13 estudios de corto plazo (duración promedio: 22 semanas), controlados con placebo, y con diabetes de tipo 2. En estos 13 estudios, 2360 pacientes fueron tratados una vez al día con 10 mg de FORXIGA

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

y 2295 fueron tratados con placebo (ya sea como monoterapia o bien en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Además se evaluó una dosis de 5 mg de FORXIGA en un grupo de 12 estudios de corto plazo, controlados con placebo, que incluyeron 1145 pacientes tratados con 5 mg de FORXIGA (media de la exposición = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo (media de la exposición = 21 semanas), ya sea como monoterapia o bien en combinación con otras terapias antidiabéticas.

En el estudio específico de resultados cardiovasculares (CV) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, 8574 pacientes recibieron 10 mg de FORXIGA y 8569 recibieron placebo durante una mediana de exposición de 48 meses. En total había 30.623 paciente-años de exposición a FORXIGA.

**Reacciones adversas**

Las reacciones adversas en pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA en estudios clínicos y posteriores a la autorización de comercialización se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC)**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Infrecuentes (raras)</b>	<b>Desconocida</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección genital <sup>a,b</sup> Infección del tracto urinario <sup>a,c</sup>		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>		Cetoacidosis diabética <sup>f</sup>	
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>			Exantema <sup>g,h</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Dolor de espalda <sup>a</sup>		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Polaquiuria <sup>a</sup> y poliuria <sup>a,c</sup>		

<sup>a</sup> Identificada a partir de 13 estudios controlados con placebo, con 10 mg de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 3 con monoterapia, 1 inicial de combinación con metformina, 2 suplementarios a metformina, 2 suplementarios a insulina, 1 suplementario a pioglitazona, 1 suplementario a sitagliptina, 1 suplementario a glimepirida y 2 estudios con una terapia suplementaria combinada.

<sup>b</sup> Términos e información de múltiples eventos adversos, incluyendo infecciones vulvovaginales y candidiasis, balanopostitis, balanitis candidiásica, absceso peneano, infección peneana, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

<sup>c</sup> Múltiples términos de eventos adversos, que incluyen infección del tracto genitourinario, cistitis, pielonefritis, trigonitis, uretritis y prostatitis.

<sup>d</sup> Identificada a partir de 2 estudios, controlados con placebo, con 10 mg de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 en la Semana 24.

<sup>e</sup> Representa múltiples términos de eventos adversos, incluyendo poliuria, aumento de la producción de orina.

7

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018

Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

<sup>f</sup> Identificado a partir de un estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en una tasa anual.

<sup>g</sup> Identificada durante el uso de FORXIGA posterior a la autorización de comercialización. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar sus frecuencias de manera confiable.

<sup>h</sup> Exantema incluye los siguientes términos preferidos enumerados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: Exantema, exantema generalizado, exantema prurítico, exantema macular, exantema máculopapular, exantema pustular, exantema vesicular, exantema eritematoso. En estudios clínicos controlados con agente activo y placebo (Dapagliflozina, N=5936, Todos los controles, N=3403), la frecuencia de Exantema fue similar para la Dapagliflozina (1,4%) y Todos los controles (1,4%), respectivamente, lo que corresponde a la frecuencia 'Frecuente'.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas*****Infecciones genitales***

Se reportaron eventos de infecciones genitales en el 5,5% y 0,6% de los pacientes que recibieron 10 mg de FORXIGA y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios de corto plazo, controlados con placebo. Los eventos de infecciones genitales reportados en pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA fueron todos de carácter leve a moderado. La mayoría de los eventos de infección genital respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y en muy pocos casos resultó en la discontinuación de la participación del sujeto en el estudio (0,2% en aquellos con 10 mg de FORXIGA versus 0 % en aquellos con placebo). Se reportaron infecciones con mayor frecuencia en mujeres (8,4 % con 10 mg de FORXIGA versus 1,2 % con placebo) que en hombres (3,4 % con 10 mg de FORXIGA versus 0,2 % con placebo). Las infecciones genitales reportadas con mayor frecuencia fueron las infecciones micóticas vulvovaginales en las mujeres y la balanitis en los hombres.

En el estudio de consecuencias CV, el número de pacientes con eventos adversos serios (SAE) de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 (< 0,1 %) pacientes en cada uno de los grupos con FORXIGA y con placebo.

***Infecciones del tracto urinario***

Se reportaron eventos de infecciones del tracto urinario (UTI) en el 4,7% y 3,5% de los pacientes que recibieron 10 mg de FORXIGA y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios de corto plazo, controlados con placebo. La mayoría de los eventos de infecciones del tracto urinario reportados en pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA fueron de carácter leve a moderado. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y en muy pocos casos las infecciones del tracto urinario causaron la discontinuación de la participación del sujeto en el estudio (0,2% en aquellos con 10 mg de FORXIGA versus 0,1 % en aquellos con placebo). Se reportaron infecciones con mayor frecuencia en mujeres (8,5 % con 10 mg de FORXIGA versus 6,7 % con placebo) que en hombres (1,8 % con 10 mg de FORXIGA versus 1,3 % con placebo).

En el estudio de consecuencias CV, hubo un número menor de pacientes con SAEs de UTI en el grupo con FORXIGA comparado con el grupo con placebo: 79 (0,9%) y 109 (1,3%), respectivamente.



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg*****Cetoacidosis diabética (DKA)******Diabetes Mellitus de Tipo 2***

En el estudio de resultados CV con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de DKA en 27 pacientes en el grupo con 10 mg de FORXIGA y 12 pacientes en el grupo con placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente a lo largo del periodo de estudio. De los 27 pacientes con eventos de DKA en el grupo con FORXIGA, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina al momento del evento. Los factores precipitantes de la DKA fueron los esperados en una población con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4).

**Informe de efectos secundarios**

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera.

Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este inserto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: [farmacovigilanciachile@astrazeneca.com](mailto:farmacovigilanciachile@astrazeneca.com).

**4.9. SOBREDOSIS**

Se ha demostrado que la dapagliflozina es segura y bien tolerada por vía oral en voluntarios sanos, en dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano [MRHD]).

Tres sujetos presentaban glucosa detectable en la orina para un período de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg) sin reportes de deshidratación, hipotensión ni desequilibrio electrolítico, y sin un efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con dapagliflozina fue similar a aquella con placebo.

En los estudios clínicos en los que se administraron dosis diarias de hasta 100 mg (10 veces la MRHD) de dapagliflozina durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia, para sujetos a los que se administró dapagliflozina, fue ligeramente mayor que aquellos con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de eventos adversos, incluida la deshidratación o hipotensión, para los pacientes tratados con dapagliflozina, fueron similares a las del grupo con placebo, y no hubo cambios clínicamente significativos relacionados con la dosis en los parámetros de laboratorio, incluidos los electrolitos séricos y los biomarcadores de función renal.

En caso de una sobredosis se debiera iniciar un tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo a las medidas establecidas en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la remoción de la dapagliflozina mediante hemodiálisis.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg****5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Mecanismo de acción**

La dapagliflozina es un inhibidor muy potente, selectivo y reversible del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2), que mejora el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 reduciendo la reabsorción renal de glucosa, lo que conduce a una excreción urinaria del exceso de glucosa (glucuresis).

El SGLT2 se expresa de manera selectiva en el riñón, sin que se haya detectado expresión en más de 70 otros tejidos, incluyendo hígado, músculo esquelético, mama, vejiga y cerebro.

El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la circulación. En la diabetes mellitus tipo 2, pese a la presencia de hiperglicemia, continúa la reabsorción de glucosa filtrada. La dapagliflozina reduce el transporte tubular máximo de glucosa en un 55% y reduce la reabsorción renal de glucosa, de manera tal que la glucosa aparece en la orina a niveles normales de glucosa en plasma. Por tanto, la dapagliflozina mejora los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y posprandial mediante la reducción de la reabsorción renal de glucosa lo que conduce a la excreción urinaria del exceso de glucosa. Esta excreción de glucosa (efecto glucurético) se observa después de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el periodo de tratamiento. La cantidad de glucosa removida por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración sanguínea de glucosa y de la GFR. Por tanto, en sujetos sanos con glucosa normal, la dapagliflozina muestra una baja propensión a causar hipoglicemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglicemia. La dapagliflozina actúa de manera independiente de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Con el paso del tiempo se ha observado una mejoría en la función de las células beta (HOMA-2) en los estudios clínicos con dapagliflozina.

La excreción urinaria de glucosa (glucuresis) inducida por la dapagliflozina se asocia con pérdida calórica y disminución de peso. La mayor parte de la reducción de peso se explica por la pérdida de grasa corporal (incluida la grasa visceral), en lugar de la pérdida de tejido magro o de líquidos, tal como lo demuestra la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y las imágenes por resonancia magnética nuclear. La inhibición del cotransporte de glucosa y sodio por parte de la dapagliflozina también está asociado con una leve diuresis y natriuresis transitoria.

La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de la glucosa dentro de los tejidos periféricos y es > 1400 veces más selectivo por el SGLT2 comparado con el SGLT1, el principal transportador en el intestino responsable de la absorción de glucosa.

**5.1. Propiedades farmacodinámicas****Aspectos generales**

Clasificación ATC: Inhibidores del co-transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2)

Código ATC: A10BK01

Se observaron aumentos en la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en pacientes con diabetes de tipo 2 luego de la administración de dapagliflozina (ver Figura 1). Aproximadamente 70 g de glucosa se excretaron en la orina por día (que corresponden a 280 kcal/día) a una dosis de

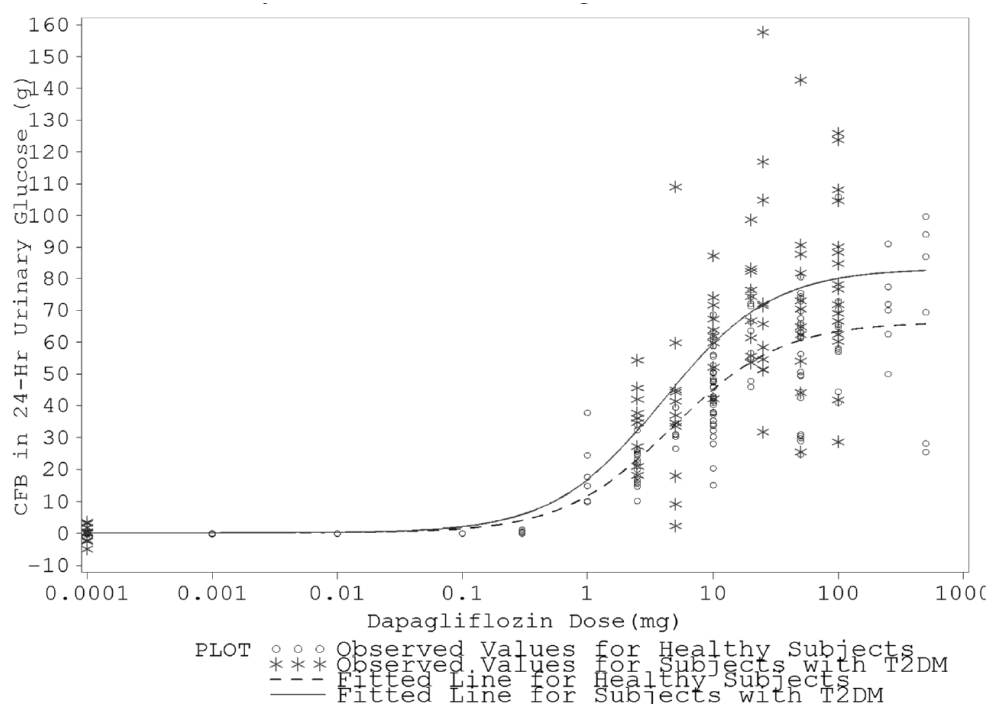
**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

dapagliflozina de 10 mg/día en pacientes con diabetes tipo 2 durante 12 semanas. Esta tasa de eliminación de glucosa se aproxima a la máxima excreción de glucosa observada con 20 mg/día de dapagliflozina. Se observó evidencia de una excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron 10 mg/día de dapagliflozina hasta por 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también resulta en diuresis osmótica y aumentos en el volumen de orina. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con 10 mg de FORXIGA, tales aumentos de volumen urinario ~~de orina~~ se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento ~~del~~ en el volumen de orina se asoció de un aumento pequeño y transitorio de la excreción urinaria de sodio que no estaba asociado con cambios en las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de manera transitoria (durante 3-7 días) acompañado de una reducción de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las disminuciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fluctuaron entre 0.33 mg/dl y 0.87 mg/dl.

**Figura 1. Diagrama de dispersión y curva ajustada del cambio respecto del valor basal en la Cantidad de Glucosa Urinaria a las 24 horas vs. Dosis de Dapagliflozina en sujetos sanos y sujetos con Diabetes Mellitus tipo 2 (Gráfico semilogarítmico)**



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg*****Electrofisiología cardíaca***

En un estudio realizado en sujetos sanos, la dapagliflozina no se asoció con una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc con dosis diarias de hasta 150 mg (15 veces la dosis recomendada). Además, después de la administración a sujetos sanos de dosis únicas de hasta 500 mg de dapagliflozina (50 veces la dosis recomendada), no se observaron efectos clínicamente significativos sobre el intervalo QTc.

**Información de estudios clínicos – diabetes mellitus de tipo 2**

Más de 28.000 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 han sido tratados en 22 estudios clínicos doble ciego, controlados, conducidos para evaluar la seguridad y eficacia de FORXIGA; más de 15.000 pacientes en estos estudios fueron tratados con FORXIGA.

Se ha estudiado el uso de FORXIGA como monoterapia y en combinación con metformina (con o sin sulfonilurea), sulfonilurea (glimepirida), tiazolidinediona (pioglitazona), sitagliptina (con o sin metformina), saxagliptina y metformina, o insulina (con o sin otra terapia antidiabética oral).

Se realizaron estudios específicos de la eficacia glicémica y seguridad de FORXIGA en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CVD), con diabetes tipo 2 e hipertensión, y con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (véase la sección 5.1 Poblaciones especiales).

Un ensayo grande de resultados CV evaluó el efecto de la dapagliflozina sobre los resultados renales y CV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad CV establecida.

***Eficacia clínica******Eficacia glicémica***

El tratamiento con FORXIGA como monoterapia, como terapia de combinación complementaria con metformina (con o sin sulfonilurea), sulfonilurea (glimepirida), tiazolidinediona (pioglitazona), sitagliptina (con o sin metformina), saxagliptina y metformina, insulina (con o sin otro tratamiento antidiabético oral), produjo mejorías clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en el valor medio del cambio respecto del valor inicial en la Semana 24 en la HbA1c, glucosa en plasma en ayunas (FPG) y glucosa postprandial (PPG) a las 2 horas (cuando se mide) en comparación con el control. El tratamiento con FORXIGA en la iniciación concomitante con saxagliptina como complemento de la metformina produjo mejorías clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en la media del cambio con respecto al valor inicial en la semana 24 en la HbA1c en comparación con el control.

Estos efectos glicémicos clínicamente relevantes se mantuvieron hasta por 208 semanas en todas las extensiones a largo plazo. En todos los subgrupos, incluyendo sexo, edad, raza, duración de la enfermedad e índice de masa corporal (IMC) basal, se observaron reducciones en la HbA1c.

Además, en la Semana 24 se observaron reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los cambios promedio respecto del valor basal en el peso corporal con tratamientos de combinación con FORXIGA comparado con los sujetos control. Las reducciones del peso corporal se mantuvieron hasta por 208 semanas en extensiones a largo plazo. En un estudio clínico específico, la

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

disminución en el peso se atribuyó principalmente a una reducción de la masa grasa corporal de acuerdo con la medición realizada mediante DXA.

En dos estudios con 10 mg de FORXIGA en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular se observaron en la Semana 24 mejorías estadísticamente significativas en la HbA1c y reducciones significativas del peso corporal y la presión arterial sistólica en sedestación en pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA comparado con aquellos tratados con placebo, las que se mantuvieron hasta la Semana 104.

En dos estudios con 10 mg de FORXIGA en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión también se observaron en la Semana 12 reducciones estadísticamente significativas en el valor promedio de la presión arterial sistólica en sedestación en pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA combinado con otro medicamento antidiabético oral y tratamientos antihipertensivos (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA) en 1 estudio y un medicamento iECA o ARB más 1 tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) comparado con aquellos sujetos tratados con placebo.

Se evaluó el uso de FORXIGA en dosis de 10 mg una vez al día en 19 de los 21 estudios doble ciego de eficacia glicémica. En algunos de estos estudios también se evaluaron dosis de 5 mg de dapagliflozina y FORXIGA 5 mg; la dosis de 2,5 mg no se mostró consistentemente eficaz para el control glicémico y la dosis de 10 mg mostró una eficacia numéricamente mejor y una seguridad comparable con FORXIGA 5 mg.

***Monoterapia***

Un total de 840 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes tipo 2 controlada de manera inadecuada, participaron en dos estudios controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de una monoterapia con FORXIGA.

En un estudio como monoterapia, un total de 558 pacientes sin tratamiento previo, y con una diabetes inadecuadamente controlada, participaron en un estudio de 24 semanas con un periodo de extensión controlado, cegado de 78 semanas. Luego de un período de preinclusión de 2 semanas con dieta, ejercicio y placebo, 485 pacientes con una HbA1c  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$  fueron asignados aleatoriamente para recibir 2,5 mg de dapagliflozina, FORXIGA 5 mg o 10 mg una vez al día ya sea en la mañana (QAM, cohorte principal) o en la noche (QPM), o placebo solo en la mañana.

En la Semana 24, el tratamiento con FORXIGA 10 mg QAM proporcionó mejorías significativas de la HbA1c y FPG comparado con placebo (Tabla 2, Figura 2). En general, la administración PM de FORXIGA exhibió un perfil de eficacia y seguridad comparable con aquel de FORXIGA administrado en la mañana.

La media ajustada del cambio con respecto al valor inicial en HbA1c y FPG fue de -0,61% y -27,0 mg/dl, respectivamente, en la Semana 102 del grupo QAM para los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg, y -0,17% y -6,9 mg/dl, respectivamente, para los pacientes tratados con placebo sobre la base del análisis de medidas repetidas longitudinales, excluyendo los datos después del tratamiento de rescate.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

La proporción de pacientes de la cohorte principal que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glicémico después de 24 semanas (ajustada para la HbA1c inicial) fue mayor para el grupo placebo (12.0%) que para FORXIGA 10 mg (0.0%). En la Semana 102 (ajustada para el valor inicial de HbA1c), más pacientes tratados con placebo (44.0%) requirieron terapia de rescate que los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg (35.0%).

**Tabla 2. Resultados en la Semana 24 (LOCF\*) en un Estudio Controlado con Placebo de Monoterapia con FORXIGA en Pacientes con Diabetes de Tipo 2 (Dosis AM en la Cohorte Principal).**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg N=70<sup>†</sup></b>	<b>Placebo N=75<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (promedio)	8,01	7,79
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0,89	-0,23
Diferencia respecto al placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0,66 <sup>§</sup> (-0,96, -0,36)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7% ajustada según el valor basal.	50,8% <sup>¶</sup>	31,6%
Cambio en la HbA1c respecto de valor basal en pacientes con una HbA1c basal ≥9% (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-2,04 <sup>¶</sup> (N=14)	0,19 (N=5)
<b>FPG (mg/dl)</b>		
Basal (promedio)	166,6	159,9
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-28,8	-4,1
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-24,7 <sup>§</sup> (-35,7, -13,6)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Basal (promedio)	94,13	88,77
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-3,16	-2,19
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

† Todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo.

‡ Promedio de mínimos cuadrados ajustado por el valor basal.

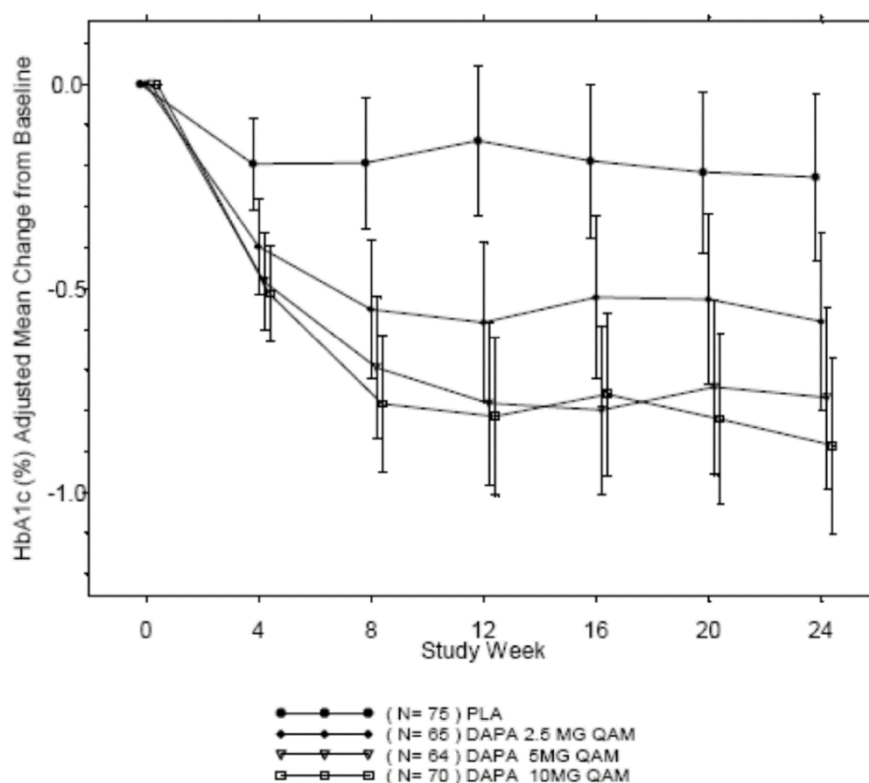
§ Valor p < 0.0001 frente al placebo.

¶ No se evaluó en cuanto a la significancia estadística como resultado del procedimiento de análisis secuencial para las variables secundarias.



FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 2: Valor medio ajustado del cambio en el tiempo respecto del valor basal (LOCF) de HbA1c (%) en un estudio de 24 semanas de duración, controlado con placebo, de FORXIGA como monoterapia en pacientes con diabetes de tipo 2 (Grupo1, Dosis AM)**



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% para el cambio promedio ajustado respecto del valor basal

Otro estudio de 24 semanas donde se evaluó el uso como monoterapia de 1 mg y 2,5 mg de dapagliflozina y 5 mg de FORXIGA versus placebo, también reveló mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de los parámetros glicémicos y el peso corporal.

### Terapia de combinación

FORXIGA se estudió como terapia de combinación inicial con metformina y como complemento a la metformina, sulfonilurea (glimepirida), metformina más una sulfonilurea, tiazolidinediona (pioglitazona), insulina (con o sin otra terapia antidiabética oral), sitagliptina (con o sin metformina), o saxagliptina más metformina.

15

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018

Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

*Terapia de combinación con metformina*

Se llevaron a cabo 4 estudios sobre la combinación de dapagliflozina con metformina. Dos de ellos evaluaron a FORXIGA adicionada a metformina como terapia de combinación inicial, uno evaluó el efecto de la adición de FORXIGA en pacientes que ya estaban tomando metformina, y otro evaluó el efecto de la adición de FORXIGA al tratamiento con la metformina versus con una sulfonilurea adicionada a metformina.

Terapia Inicial de Combinación con Metformina

Un total de 1236 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes tipo 2 sin control adecuado ( $HbA1c \geq 7.5\%$  y  $\leq 12\%$ ), participó en dos estudios de 24 semanas de duración, controlados con agente activo, para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia inicial con 5 mg o 10 mg de FORXIGA combinada con metformina en formulación de liberación extendida (XR).

En un estudio, después de un periodo de preinclusión de 1 semana, 638 pacientes se distribuyeron al azar entre tres grupos de tratamiento: FORXIGA 10 mg + metformina XR (hasta 2000 mg al día), FORXIGA 10 mg + placebo, o metformina XR (hasta 2000 mg al día) + placebo. La dosis de metformina XR se ajustó al alza de manera semanal en incrementos de 500 mg, según lo tolerado, alcanzando una dosis mediana de 2000 mg.

El tratamiento combinado de FORXIGA 10 mg + metformina XR produjo mejorías significativas de la  $HbA1c$  y FPG en comparación con cualquiera de las monoterapias, y reducciones significativas del peso corporal frente al tratamiento con la metformina XR sola (Tabla 3, Figuras 3 y 4). La monoterapia con FORXIGA 10 mg también produjo mejorías significativas de la FPG y una reducción significativa del peso corporal frente a la metformina XR sola, y no fue inferior a la monoterapia con la metformina XR en la reducción de la  $HbA1c$ . La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glicémico durante el periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas (ajustado para la  $HbA1c$  basal) fue mayor para el tratamiento con metformina XR + placebo (13.5%) que para FORXIGA 10 mg + placebo (7.8%) y FORXIGA 10 mg + metformina XR (1.4%).

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
**Tabla 3. Resultados en la Semana 24 (LOCF\*) de un Estudio Controlado con Agente Activo de una Terapia Inicial combinada de Dapagliflozina con Metformina XR**

Parámetro de eficacia	FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211 <sup>†</sup>	FORXIGA 10 mg N=219 <sup>†</sup>	Metformina XR N=208 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
Basal (promedio)	9,10	9,03	9,03
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-1,98	-1,45	-1,44
Diferencia respecto de FORXIGA (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0,53 <sup>§</sup> (-0,74, -0,32)		
Diferencia respecto de la metformina XR (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0,54 <sup>§</sup> (-0,75, -0,33)	-0,01 <sup>¶</sup> (-0,22, 0,20)	
Porcentaje de pacientes que alcanza una HbA1c < 7% ajustada según el valor basal.	46,6% <sup>#</sup>	31,7%	35,2%
Cambio en la HbA1c respecto de valor basal en pacientes con una HbA1c basal ≥9% (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-2,59 <sup>#</sup>	-2,14	-2,05
<b>FPG (mg/dl)</b>			
Basal (promedio)	189,6	197,5	189,9
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-60,4	-46,4	-34,8
Diferencia respecto de FORXIGA (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-13,9 <sup>§</sup> (-20,9, -7,0)		
Diferencia respecto de la metformina XR (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-25,5 <sup>§</sup> (-32,6, -18,5)	-11,6 <sup>¶</sup> (-18,6, -4,6)	
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Basal (promedio)	88,56	88,53	87,24
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-3,33	-2,73	-1,36
Diferencia respecto de la metformina XR (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-1,97 <sup>§</sup> (-2,64, -1,30)	-1,37 <sup>§</sup> (-2,03, -0,71)	

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio doble ciego durante el período doble ciego de corto plazo.

‡ Promedio de mínimos cuadrados ajustado por el valor basal.

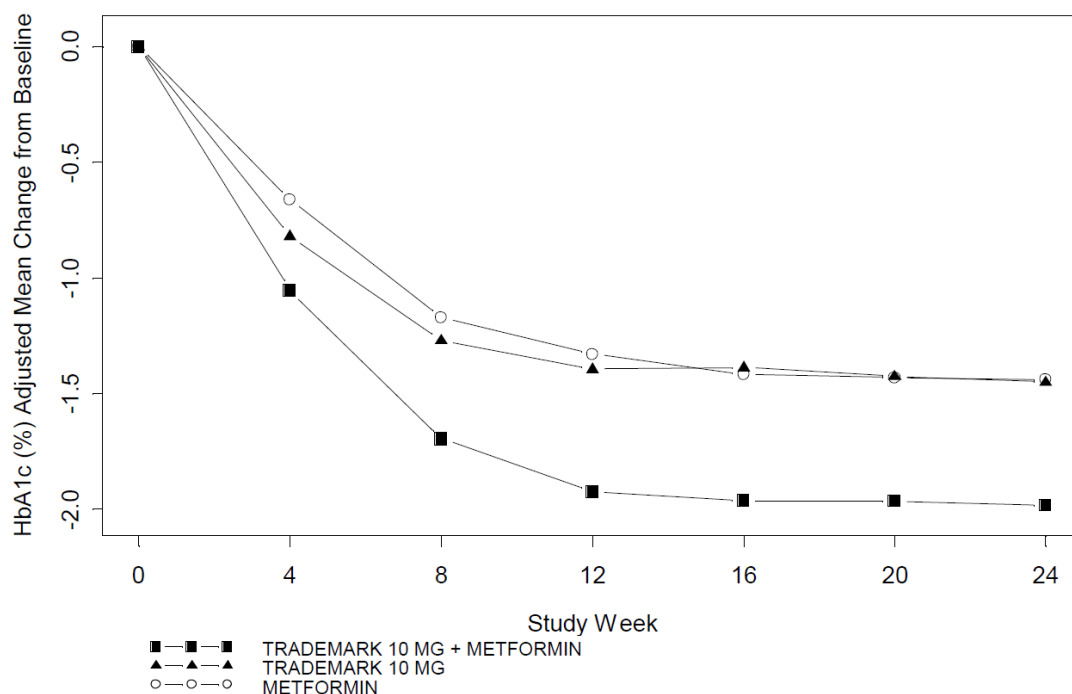
§ Valor p < 0.0001.

¶ No inferior comparado a metformina XR.

# Valor p < 0.05.

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

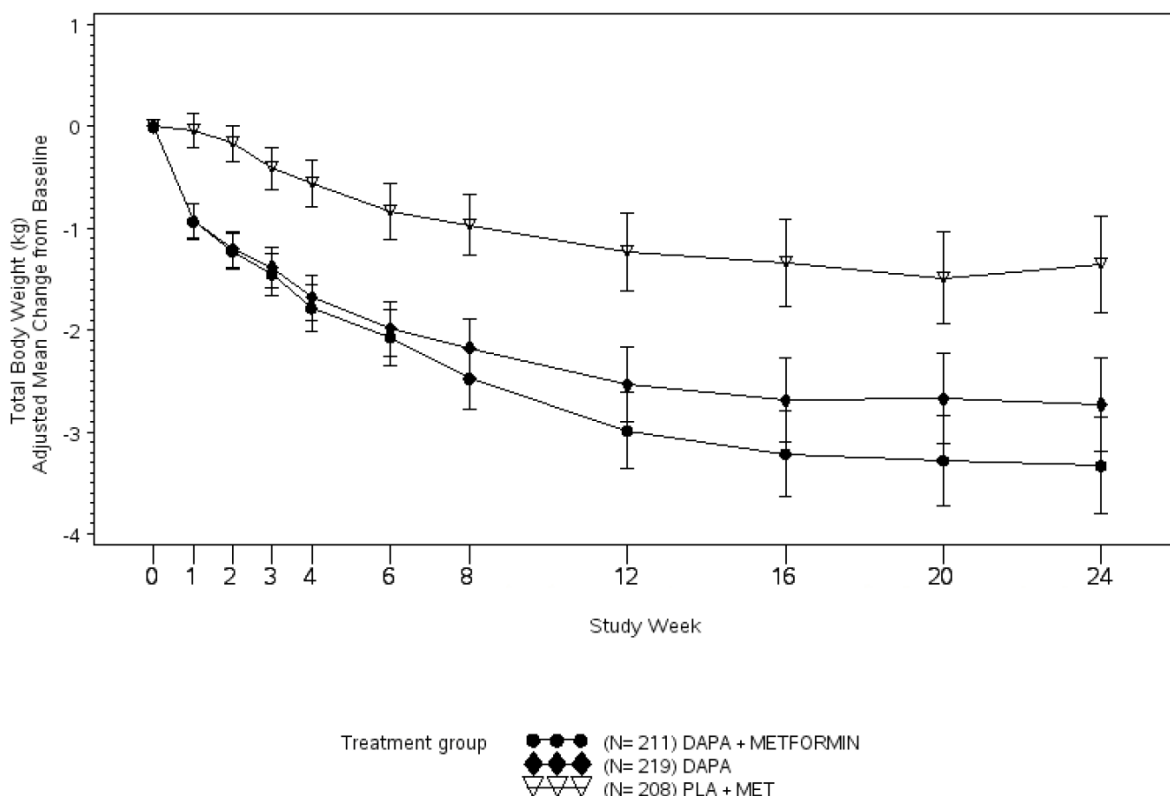
**Figura 3. Cambio promedio ajustado de la HbA1c (%) respecto del Valor basal con el Transcurso del Tiempo (LOCFa) en un Estudio de 24 Semanas de Duración, Controlado con Agente Activo, de Terapia Inicial Combinada de FORXIGA con Metformina XR**



Los valores en el gráfico representan el promedio ajustado y los intervalos de confianza del 95% (solo para la semana 24) según el modelo ANCOVA utilizando datos de LOCF [método de reutilización del resultado de la última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)].

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 4:** Cambio promedio ajustado de la HbA1c (24-Week) respecto del Valor basal con el Transcurso del Tiempo (LOCF<sup>a</sup>) en un Estudio de 24 Semanas de Duración, Controlado con Agente Activo, de Terapia Inicial Combinada de Dapagliflozina con Metformina XR



Otro estudio de 24 semanas que evaluó la asociación de FORXIGA 5 mg + metformina XR demostró mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de los parámetros glicémicos frente a la monoterapia con 5 mg de FORXIGA y a la monoterapia con metformina XR.

#### Suplementario de metformina

Un total de 546 pacientes con diabetes tipo 2 y un inadecuado control glicémico ( $HbA1c \geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) participaron en un estudio controlado con placebo de 24 semanas con un periodo de extensión cegado y controlado de 78 semanas, para evaluar FORXIGA en combinación con metformina.

Los pacientes que recibían metformina a una dosis de al menos 1500 mg por día fueron aleatorizados luego de completar un período de preinclusión, cegado con placebo, durante 2 semanas. Después del período de preinclusión, los pacientes elegibles fueron aleatorizados para recibir 2,5 mg de dapagliflozina, FORXIGA 5 mg o 10 mg, o placebo, además de su dosis habitual de metformina.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

Como tratamiento adicional a la metformina, FORXIGA 10 mg proporcionó mejorías significativas de la HbA1c, y FPG y una reducción significativa del peso corporal en comparación con el placebo en la Semana 24 (Tabla 4). En la semana 102, el valor medio ajustado del cambio con respecto al valor inicial en HbA1c (ver Figura 5), FPG y el peso corporal fue de -0.78%, -24.5 mg/dl y -2.81 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con la asociación de FORXIGA 10 mg + metformina, y de 0.02%, -10.4 mg/dl y -0.67 kg en los pacientes tratados con placebo + metformina, sobre la base del análisis de medidas repetidas longitudinales excluyendo los datos después del tratamiento de rescate (Figura 5). La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glicémico durante el periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas (ajustado según el valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo placebo + metformina (15.0%) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + metformina (4.4%). En la semana 102 (ajustado para el valor inicial de HbA1c), la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con placebo + metformina (60.1%) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + metformina (44.0%).



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
**Tabla 4. Resultados de un Estudio de 24 Semanas de Duración (LOCF\*), Controlado con Placebo, de FORXIGA como Terapia Suplementaria de Combinación con Metformina**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + metformina N=135<sup>†</sup></b>	<b>Placebo + metformina N=137<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Promedio basal	7,92	8,11
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0,84	-0,30
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0,54 <sup>§</sup> (-0,74, -0,34)	
Porcentaje de pacientes que alcanza una HbA1c < 7% ajustada según el valor basal.	40,6% <sup>¶</sup>	25,9%
Cambio en la HbA1c respecto de valor basal en pacientes con una HbA1c basal ≥9% (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-1,32 <sup>¶</sup> (N=18)	-0,53 (N=22)
<b>FPG (mg/dL)</b>		
Promedio basal	156,0	165,6
Cambio respecto del valor basal en la Semana 24 (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-23,5	-6,0
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-17,5 <sup>§</sup> (-25,0, -10,0)	
Cambio respecto del valor basal en la Semana 1 (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-16,5 <sup>§</sup> (N=115)	1,2 (N=126)
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Promedio basal	86,28	87,74
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-2,86	-0,89
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-1,97 <sup>§</sup> (-2,63, -1,31)	

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

<sup>†</sup> Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del estudio doble ciego durante el período doble ciego de corto plazo.

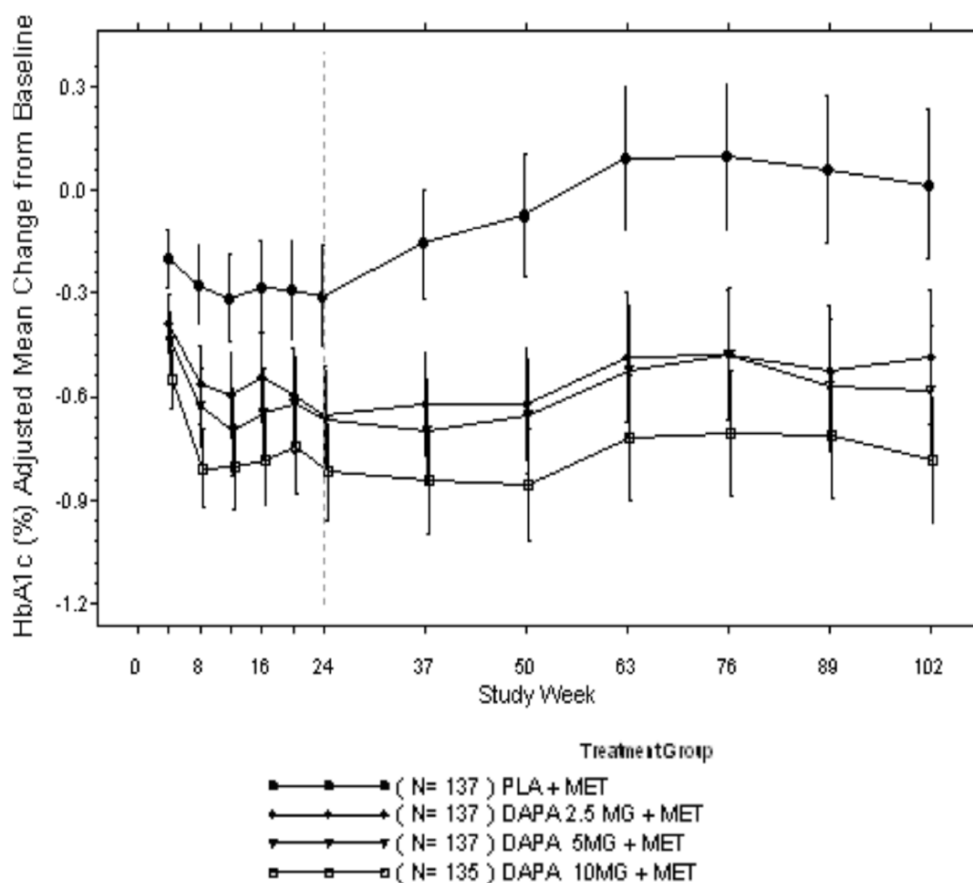
<sup>‡</sup> Promedio de mínimos cuadrados ajustado por el valor basal.

<sup>§</sup> valor p < 0.00001 frente a la asociación de placebo + metformina.

<sup>¶</sup> valor p < 0.05 frente a la asociación de placebo + metformina.

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 5: Cambio Promedio Ajustado en la HbA1c (%) respecto del Valor Basal con el Transcurso del Tiempo en un Estudio de 102 Semanas de Duración, Controlado con Placebo, de FORXIGA combinada con Metformina (Análisis Longitudinal de Mediciones Repetidas, Excluyendo datos posteriores al Rescate)**



Las barras de error representan intervalos de confianza del 95% para el cambio promedio ajustado respecto del valor basal

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

***Estudio controlado con glipizida de terapia suplementaria a metformina***

Un total de 816 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado ( $HbA1c > 6,5\%$  y  $\leq 10\%$ ) fueron aleatorizados en un estudio de no inferioridad de 52 semanas de duración, controlado con glipizida, con un periodo de extensión de 156 semanas, que evaluó la adición de FORXIGA al tratamiento con metformina. Los pacientes, que estaban recibiendo una dosis de metformina de al menos 1500 mg al día fueron distribuidos al azar, al cabo de un periodo de preinclusión de 2 semanas con placebo, para recibir tratamiento con glipizida o con 5 mg o 2,5 mg de dapagliflozina, aumentando progresivamente la dosis durante 18 semanas hasta que se alcanzara un efecto óptimo en la glucemia ( $FPG < 110 \text{ mg/dL}$ ,  $< 6,1 \text{ mmol/L}$ ) o bien la dosis máxima (20 mg de glipizida y 10 mg de FORXIGA), en función de la tolerabilidad. Posteriormente se mantuvieron dosis constantes, salvo en los casos de ajuste a la baja para la prevención de la hipoglucemia. En este estudio no estuvo disponible el rescate por falta de control glicémico hasta la semana 104, pero estuvo disponible entre las semanas 105 y 208.

Al final del periodo de ajuste de la dosis, el 87% de los pacientes tratados con FORXIGA habían alcanzado la dosis máxima (10 mg) frente al 73% de aquellos tratados con la glipizida (20 mg). FORXIGA produjo una reducción media de la  $HbA1c$  entre el valor inicial y la semana 52 (método LOCF) similar a la que se consiguió con la glipizida, lo cual demostró la no inferioridad (Tabla 5). El tratamiento con FORXIGA produjo una reducción media significativa del peso corporal entre el valor inicial y la semana 52 (método LOCF), mientras que en el grupo de la glipizida se registró un aumento medio del peso corporal.

En las semanas 104 y 208, los cambios promedio ajustados en la  $HbA1c$  respecto del valor basal fueron  $-0,32\%$  y  $-0,10\%$  y los cambios en el peso corporal fueron  $-3,70 \text{ kg}$  y  $-3,95 \text{ kg}$  respectivamente para los pacientes tratados con FORXIGA, los cambios promedio ajustados en la  $HbA1c$  respecto del valor basal fueron  $-0,14\%$  y  $0,20\%$ , respectivamente, los cambios en el peso corporal fueron  $1,36 \text{ kg}$  y  $1,12 \text{ kg}$ , respectivamente para pacientes tratados con glipizida, sobre la base del análisis longitudinal de mediciones repetidas (Figuras 6 y 7). El porcentaje de pacientes que alcanzaron una pérdida de peso  $\geq 5\%$  (ajustado) en la semana 104 y 208 fue  $23,8\%$  y  $10,2\%$  respectivamente, para pacientes tratados con FORXIGA y  $2,8\%$  y  $1,8\%$  respectivamente para pacientes tratados con glipizida.

En las semanas 52, 104 y 208 la proporción de pacientes que discontinuaron el estudio o recibieron terapia de rescate debido a falta de control glicémico (ajustado por el valor basal de  $HbA1c$ ) fue mayor en el grupo de la glipizida + metformina ( $3,6\%$ ,  $21,6\%$  y  $44,9\%$ , respectivamente) que para la combinación de FORXIGA + metformina ( $0,2\%$ ,  $14,5\%$  y  $39,4\%$ , respectivamente). En las semanas 52, 104 y 208, respectivamente, la proporción de pacientes que habían sufrido al menos un episodio de hipoglucemia fue significativamente menor con FORXIGA ( $3,5\%$ ,  $4,3\%$  y  $5,0\%$ ) que con la glipizida ( $40,8\%$ ,  $47,0\%$  y  $50,0\%$ ).

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
**Tabla 5. Resultados en la Semana 52 (LOCF) en un Estudio Controlado con Agente Activo donde se compara FORXIGA con Glipizida como terapia suplementaria a la Metformina**

Parámetro de eficacia	FORXIGA + metformina N=400 <sup>†</sup>	Glipizida + metformina N=401 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (promedio)	7,69	7,74
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0,52	-0,52
Diferencia respecto de la glipizida + metformina (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	0,00 <sup>§</sup> (-0,11, 0,11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Basal (promedio)	88,44	87,60
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-3,22	1,44
Diferencia respecto de la glipizida + metformina (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-4,65 <sup>¶</sup> (-5,14, -4,17)	
Porcentaje de pacientes que logran una pérdida de peso ≥ 5 % (ajustada) (IC del 95%)	33,3% <sup>¶</sup> (28,7, 37,9)	2,5% (1,0, 4,0)

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

<sup>†</sup> Pacientes aleatorizados y tratados con una medición basal de eficacia y al menos 1 medición post basal de la eficacia.

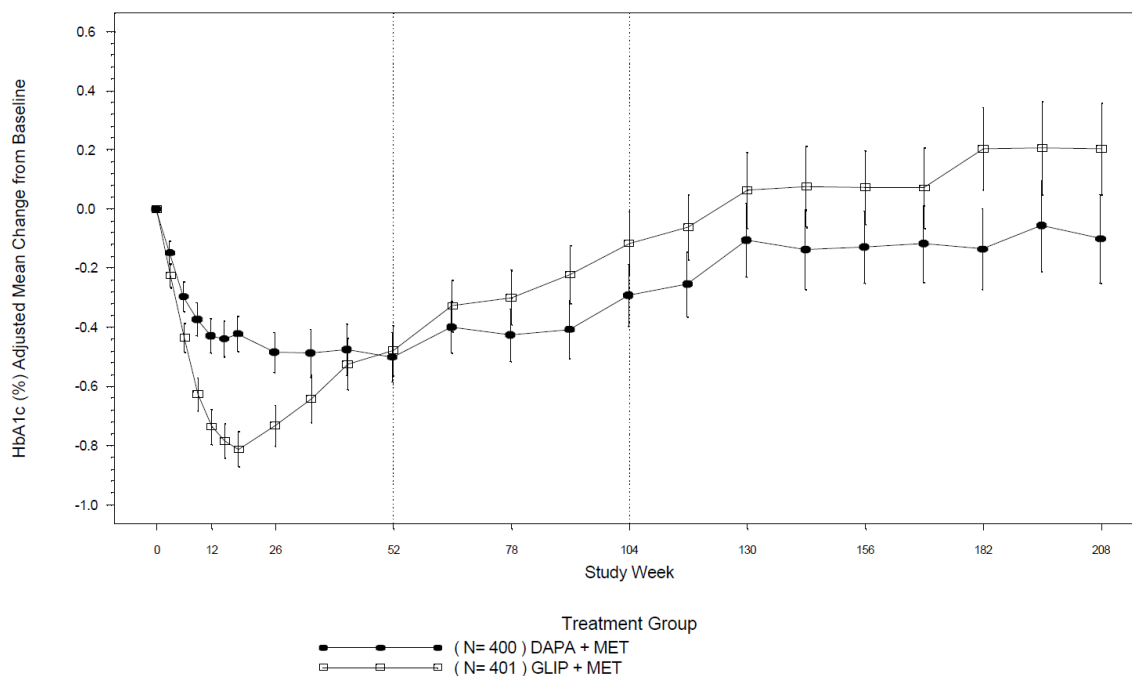
<sup>‡</sup> Promedio de mínimos cuadrados ajustada en función del valor basal.

<sup>§</sup> No inferior frente a la asociación de glipizida + metformina.

<sup>¶</sup> Valor p < 0.0001

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

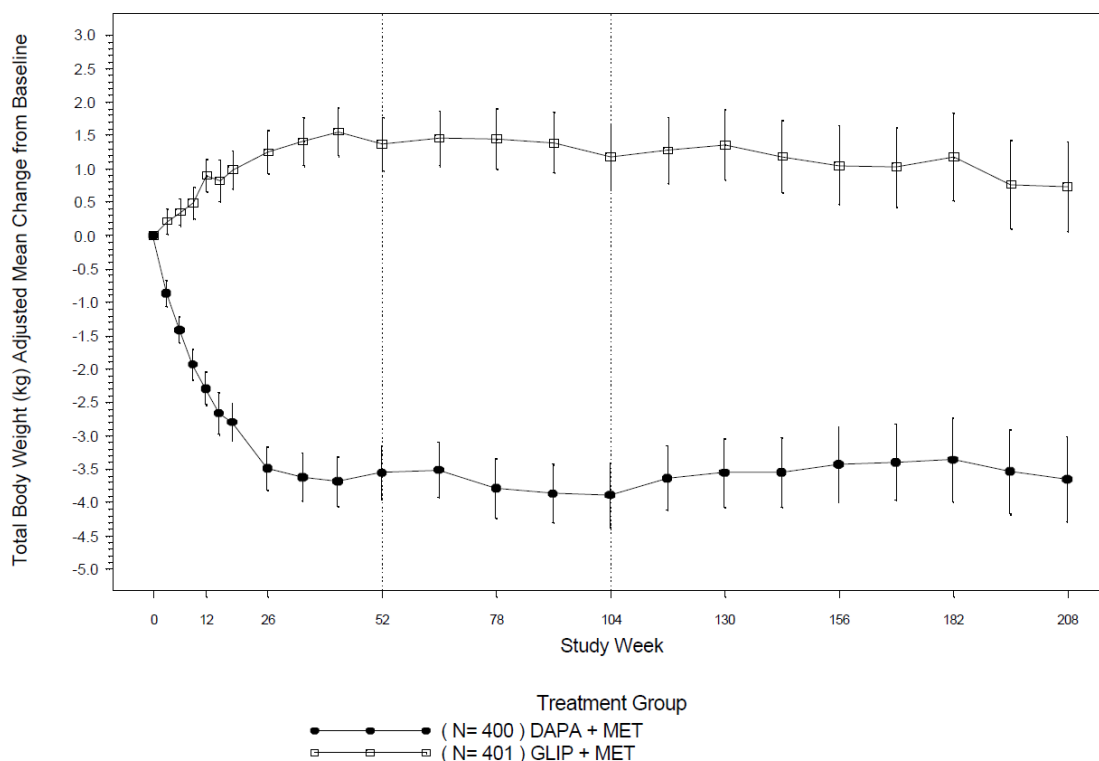
**Figura 6: Cambio Promedio Ajustado de la HbA1c (%) respecto del Valor Basal con el Transcurso del Tiempo en un Estudio de 208 Semanas, Controlado con Agente Activo, donde se compara FORXIGA con Glipizida como Terapia Suplementaria a la Metformina (Análisis Longitudinal de Mediciones Repetidas, Excluyendo Datos posteriores al Tratamiento de Rescate)**



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 7: Cambio Promedio Ajustado del Peso Corporal (kg) respecto del Valor Basal con el Transcurso del Tiempo en un Estudio de 208 Semanas, Controlado con Agente Activo, donde se compara FORXIGA con Glipizida como Terapia Suplementaria a la Metformina (Análisis Longitudinal de Mediciones Repetidas, Excluyendo Datos posteriores al Tratamiento de Rescate)**



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

## Terapia de adición con otros antidiabéticos

### Terapia suplementaria combinada con una sulfonilurea

Un total de 597 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado ( $HbA1c \geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) fueron aleatorizados en este estudio controlado con placebo de 24 semanas con una extensión de 24 semanas, que evaluó la asociación de FORXIGA y glimepirida (una sulfonilurea).

Los pacientes recibieron al menos la mitad de la dosis máxima recomendada de glimepirida en monoterapia (4 mg) durante una preinclusión de al menos 8 semanas fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2.5 mg de dapagliflozina, 5 mg o 10 mg de FORXIGA, o placebo, como adición a los 4 mg diarios de glimepirida. Se permitió reducir la dosis de glimepirida a 2 mg o incluso a 0 mg

26

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018

Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

en caso de hipoglucemia durante el periodo de tratamiento; ~~en cambio~~, no se permitió aumentar la dosis de glimepirida.

En combinación con glimepirida, el tratamiento con FORXIGA 10 mg produjo una mejoría significativa de la HbA1c, FPG, la PPG a las 2 horas y reducciones significativas en el peso corporal frente a la asociación de placebo + glimepirida después de 24 semanas (Tabla 6, Figura 8). En la semana 48, la media ajustada del cambio con respecto al valor inicial en HbA1c, FPG y el peso corporal fueron de -0,73%, -28,8 mg/dl y -2,41 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg + glimepirida, y de -0,04%, 2,6 mg/dl y -0,77 kg en los pacientes tratados con placebo + glimepirida, sobre la base del análisis de medidas repetidas longitudinales que excluye los datos después del rescate.

A la semana 24, la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glicémico (ajustada para la HbA1c inicial) fue mayor en el grupo del placebo + glimepirida (16,2%) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + glimepirida (2,0%). En la semana 48 (ajustada para el valor inicial de HbA1c), la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con placebo + glimepirida (52,1%) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + glimepirida (18,4%).

**Terapia suplementaria de combinación con metformina y una sulfonilurea**

Un total de 218 pacientes con diabetes tipo 2 con control glicémico inadecuado ( $HbA1c \geq 7\%$  y  $\leq 10,5\%$ ) participaron en este estudio de 24 semanas controlado con placebo con un periodo de extensión de 28 semanas, para evaluar el uso de FORXIGA en combinación con metformina y una sulfonilurea. Los pacientes con dosis estable de metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada)  $\geq 1500$  mg/día más la dosis máxima tolerada, la cual debe ser al menos la mitad de la dosis máxima de una sulfonilurea, se aleatorizaron después de un periodo de preinclusión de 8 semanas a FORXIGA 10 mg o placebo. No se permitió ajustar la dosis de FORXIGA ni de metformina durante el periodo de 24 semanas de tratamiento. Se permitió el ajuste en la reducción de la dosis de sulfonilurea para prevenir hipoglucemia, pero no se permitió ajustar la dosis hacia arriba.

En la terapia de adición en combinación con metformina y una sulfonilurea, el tratamiento con FORXIGA 10 mg proporcionó mejorías significativas en HbA1c y FPG así como una reducción significativa en el peso corporal en comparación con placebo en la semana 24 (Tabla 6). También se observó una reducción significativa en la presión arterial sistólica en sedestación en la semana 8, en pacientes tratados con FORXIGA 10 mg en comparación con placebo. Los efectos en HbA1c, FPG y peso corporal fueron observados en la semana 24 se mantuvieron a la semana 52.

A la semana 24, ningún paciente tratado con FORXIGA 10 mg en combinación con metformina y una sulfonilurea y 10 pacientes (9,3%) tratados con placebo en combinación con metformina y una sulfonilurea fueron rescatados o discontinuados por falta de control glicémico (ajustado para el valor basal de HbA1c). Para la semana 52 (ajustado para la HbA1c basal) más pacientes con placebo combinado con metformina y una sulfonilurea (42,7%) requirieron rescate por falta de control glicémico que pacientes con FORXIGA (10,1%). Ningún paciente fue discontinuado de la medicación del estudio debido a un control glicémico inadecuado.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

***Terapia de adición a tiazolidinediona***

Un total de 420 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente ( $HbA1c \geq 7\%$  y  $\leq 10,5\%$ ) participaron en este estudio controlado con placebo de 24 semanas con un periodo de extensión de 24 semanas, que evaluó la asociación de FORXIGA y pioglitazona sola (una tiazolidinediona). Los pacientes que recibieron una dosis estable de 45 mg al día de pioglitazona (o 30 mg al día en caso de no tolerar la dosis de 45 mg al día) durante 12 semanas y, después de un periodo de preinclusión de 2 semanas, fueron distribuidos al azar entre los grupos de tratamiento con 5 mg o 10 mg de FORXIGA, o placebo, además de la dosis de pioglitazona que estaban tomando anteriormente. No se permitió ajustar la dosis de FORXIGA ni pioglitazona durante el estudio.

La asociación de 10 mg de FORXIGA y pioglitazona produjo mejorías significativas de la HbA1c, la PPG de a las 2 horas, la FPG, la proporción de pacientes que consiguieron un valor de HbA1c  $< 7\%$ , y una reducción significativa en el peso corporal frente al grupo de tratamiento con placebo + pioglitazona (Tabla 6, Figura 9) en la semana 24. El tratamiento con la asociación de FORXIGA 10 mg + pioglitazona también produjo una significativa reducción del perímetro de cintura frente al grupo tratado con placebo + pioglitazona. En la semana 48, la media ajustada del cambio respecto del valor basal en la HbA1c, FPG y peso corporal fueron de  $-1,21\%$ ,  $-33,1$  mg/dl y  $0,69$  kg, respectivamente, en los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg + pioglitazona, y de  $-0,54\%$ ,  $-13,1$  mg/dl y  $2,99$  kg en los pacientes tratados con placebo, basado en el análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos posteriores al tratamiento de rescate.

La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glicémico (ajustado para la HbA1c basal) fue mayor en el grupo tratado con placebo + pioglitazona ( $11,6\%$ ) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + pioglitazona ( $3,7\%$ ) a la semana 24. En la semana 48 (ajustado para el valor basal), la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con placebo + pioglitazona ( $33,8\%$ ) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + pioglitazona ( $11,8\%$ ).

**Terapia suplementaria de combinación con insulina**

Un total de 808 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glicémico inadecuado ( $HbA1c \geq 7.5\%$  y  $\leq 10.5\%$ ) fueron aleatorizados en un estudio controlado con placebo de 24 semanas, con un periodo de extensión de 80 semanas, que evaluó la adición de FORXIGA como terapia suplementaria a insulina. Los pacientes que habían recibido un régimen estable con una dosis promedio de al menos 30 UI de insulina inyectable al día durante un periodo de al menos 8 semanas antes de su admisión en el estudio, y un máximo de dos antidiabéticos orales (OADs), incluida la metformina, fueron distribuidos al azar, al cabo de un periodo de incorporación de 2 semanas, entre los siguientes grupos: 2.5 mg de dapagliflozina, 5 mg o 10 mg de FORXIGA, o placebo, además de la dosis actual de insulina y, otros OADs, si corresponde. Se efectuó una estratificación basada en la presencia o ausencia de un tratamiento de fondo con OAD. El aumento o la reducción de la dosis de insulina durante el periodo de tratamiento sólo se autorizó en los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos en materia de control glicémico. Modificaciones de la dosis del medicamento cegado del estudio o de las OADs no estuvo permitido durante la fase de tratamiento, excepto la disminución de las OADs en los casos donde hubo problemas de hipoglicemia luego del cese de la terapia con insulina.

En este estudio, el 50% de los pacientes recibían inicialmente una monoterapia basal con insulina, mientras que el 50% tomaban uno o dos OADs además de la insulina. En la semana 24, la dosis de 10

28

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018*

*Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

mg de FORXIGA produjo una mejoría significativa de la HbA1c, y en la dosis media de insulina, y una reducción significativa del peso corporal frente al grupo tratado con placebo + insulina, al usar hasta dos OADs o sin ellos (Tabla 6). El efecto de FORXIGA en la HbA1c fue similar en los pacientes tratados con insulina sola o con insulina + OADs.

En las Semanas 48 y 104, el valor medio ajustado de los cambios en la HbA1c respecto del valor basal fue -0,93% y -0,71%, los cambios en la FPG fueron -21,5 mg/dl y -18,2 mg/dl, y los cambios en el peso corporal fueron -1,79 kg y -1,97 kg, respectivamente, en el caso de los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg más insulina; el valor medio ajustado del cambio en la HbA1c respecto del valor basal fue -0,43% y -0,06%, los cambios en la FPG fueron -4,4 mg/dl y -11,2 mg/dl y los cambios en el peso corporal fueron -0,18 kg y 0,91 kg, respectivamente, en el caso de los pacientes tratados con placebo más insulina (ver Figura 10).

Después de 24 semanas, la proporción de pacientes que lograron reducir al menos un 10% su dosis de insulina fue mayor con 10 mg de FORXIGA que con el placebo. La proporción de pacientes que necesitaron un aumento de la dosis de insulina o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico (ajustada para HbA1c basal) fue mayor en el grupo tratado con placebo + insulina (29.2%) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg + insulina (9.7%). En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en los pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA con una dosis media de 76 UI al día, mientras que siguió aumentando (aumento medio de 10.5 UI y 18.3 IU, respectivamente frente al valor inicial) en los pacientes tratados con un placebo. Después de 48 y 104 semanas (ajustada para el valor basal de HbA1c), la proporción de pacientes que necesitaron un aumento de la dosis de insulina para mantener el control glucémico, o que suspendieron el tratamiento debido a la falta de control glucémico, fue mayor con los tratados con placebo (42.8% y 50.4%, respectivamente) que con FORXIGA 10 mg (15.3% y 25.5%, respectivamente).

<b>Tabla 6. Resultados de los estudios de 24 semanas de duración, controlados con placebo, de FORXIGA en combinación con agentes antidiabéticos</b>		
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>En combinación con una sulfonilurea (glibepirida)</b>		
<b>Población con intención de tratar</b>	N=151 <sup>†</sup>	N=145 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (promedio)	8.07	8.15
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0.82	-0.13
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0.68 <sup>§</sup> (-0.86, -0.51)	
Porcentaje de pacientes que alcanza una HbA1c < 7% ajustada según el valor basal.	31.7% <sup>§</sup>	13.0%
<b>FPG (mg/dl)*</b>		
Basal (promedio)	172.4	172.7
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-28.5	-2.0

<b>Tabla 6. Resultados de los estudios de 24 semanas de duración, controlados con placebo, de FORXIGA en combinación con agentes antidiabéticos</b>		
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-26.5 <sup>§</sup> (-33.5, -19.5)	
<b>PPG a las 2 horas<sup>¶</sup> (mg/dl)*</b>		
Basal (promedio)	329.6	324.1
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-60.6	-11.5
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-49.1 <sup>§</sup> (-64.1, -34.1)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Basal (promedio)	80.56	80.94
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-2.26	-0.72
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-1.54 <sup>§</sup> (-2.17, -0.92)	
<b>En combinación con metformina y sulfonilurea</b>		
<b>Población con intención de tratamiento</b>	N=108 <sup>†</sup>	N=108 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)<sup>‡‡</sup></b>		
Promedio basal	8.08	8.24
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0.86	-0.17
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0.69 <sup>§</sup> (-0.89, -0.49)	
Porcentaje de pacientes que alcanza una HbA1c < 7% ajustada según el valor basal.	31.8% <sup>§</sup>	11.1%
<b>FPG (mg/dl)*</b>		
Promedio basal	167.4	180.3
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-34.2	-0.8
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-33.5 <sup>§</sup> (-43.1, -23.8)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Promedio basal	88.57	90.07
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-2.65	-0.58
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-2.07 <sup>§</sup> (-2.79, -1.35)	
<b>Presión arterial sistólica en sedestación en la semana 8 (mmHg)**</b>		
Promedio basal	134.7	136.3
Cambio respecto del valor basal en la Semana 8 (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-4.0	-0.3

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

<b>Tabla 6. Resultados de los estudios de 24 semanas de duración, controlados con placebo, de FORXIGA en combinación con agentes antidiabéticos</b>		
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	−3.8** (−7.1, −0.5)	
<b>En combinación con una tiazolidinediona (pioglitazona)</b>		
<b>Población con intención de tratar</b>	N=140 <sup>#</sup>	N=139 <sup>#</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (promedio)	8.37	8.34
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	−0.97	−0.42
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	−0.55 <sup>§</sup> (−0.78, −0.31)	
Porcentaje de pacientes que alcanza una HbA1c < 7% ajustada según el valor basal.	38.8%**	22.4%
<b>FPG (mg/dl)*</b>		
Basal (promedio)	164.9	160.7
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	−29.6	−5.5
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	−24.1 <sup>§</sup> (−32.2, −16.1)	
<b>PPG a las 2 horas<sup>¶</sup> (mg/dl)*</b>		
Basal (promedio)	308.0	293.6
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	−67.5	−14.1
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	−53.3 <sup>§</sup> (−71.1, −35.6)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Basal (promedio)	84.82	86.40
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	−0.14	1.64
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	−1.78 <sup>§</sup> (−2.55, −1.02)	
Cambio en el perímetro de la cintura respecto del valor basal (cm) (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	−0.17**	1.38
<b>En combinación con insulina y hasta 2 antidiabéticos orales o sin ellos</b>		
<b>Población de intención de tratar</b>	N=194 <sup>†</sup>	N=193 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (promedio)	8.58	8.46
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	−0.90	−0.30
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	−0.60 <sup>§</sup> (−0.74, −0.45)	

<b>Tabla 6. Resultados de los estudios de 24 semanas de duración, controlados con placebo, de FORXIGA en combinación con agentes antidiabéticos</b>		
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Dosis promedio diaria de insulina (UI)<sup>††</sup></b>		
Basal (promedio)	77.96	73.96
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-1.16	5.08
Diferencia respecto del placebo (CI del 95%)	-6.23 <sup>§</sup> (-8.84, -3.63)	
Porcentaje de pacientes con una reducción de al menos 10% en la dosis promedio diaria de insulina, ajustada según el valor basal.	19.6% <sup>**</sup>	11.0%
<b>FPG (mg/dl)*</b>		
Basal (promedio)	173.7	170.0
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-21.7	3.3
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-25.0 <sup>§</sup> (-34.3, -15.8)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Basal (promedio)	94.63	94.21
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-1.67	0.02
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-1.68 <sup>§</sup> (-2.19, -1.18)	

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

† Pacientes aleatorizados y tratados con una medición basal de eficacia y al menos 1 medición postbasal de la eficacia.

‡ Promedio de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

§ Valor p < 0.0001 frente al placebo.

¶ PPG a las 2 horas en respuesta a una prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) usando 75 gramos del azúcar.

# Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.

\*\* Valor p < 0.05 frente al placebo.

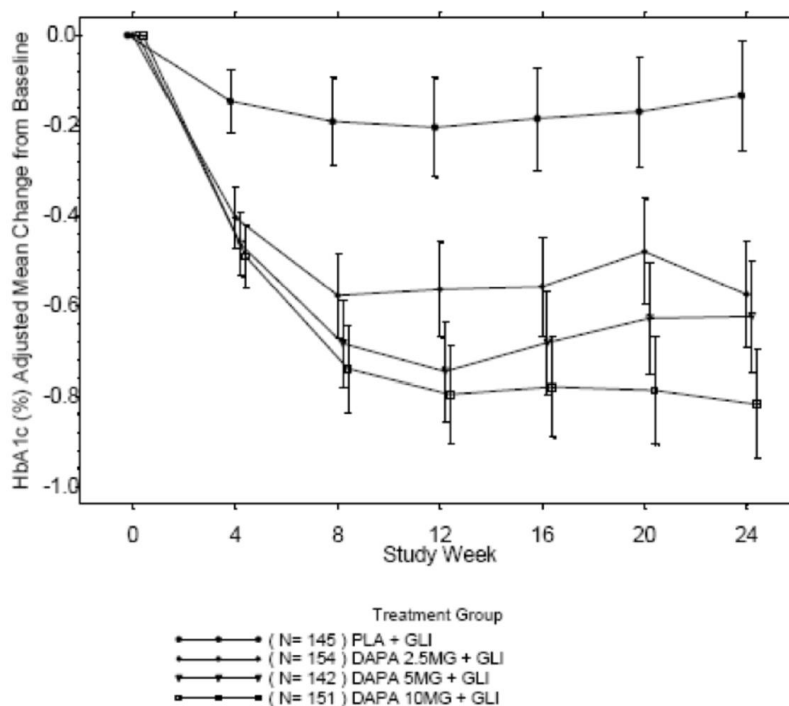
†† LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

‡‡ LRM: Análisis longitudinal de mediciones repetidas.



FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

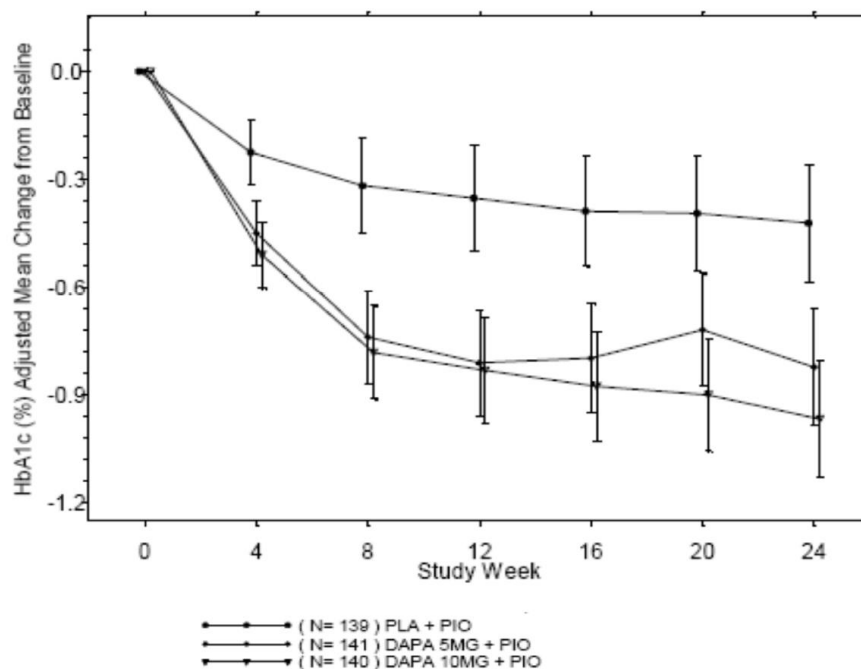
**Figura 8:** Valor medio ajustado del cambio desde el valor basal con el paso del tiempo (LOCF) en la HbA1c (%) en un Estudio de 24 semanas de duración, controlado con placebo, de FORXIGA en combinación con una sulfonilurea (Glimepirida)



Las barras de error representan intervalos de confianza del 95% para el cambio promedio ajustado respecto del valor basal

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

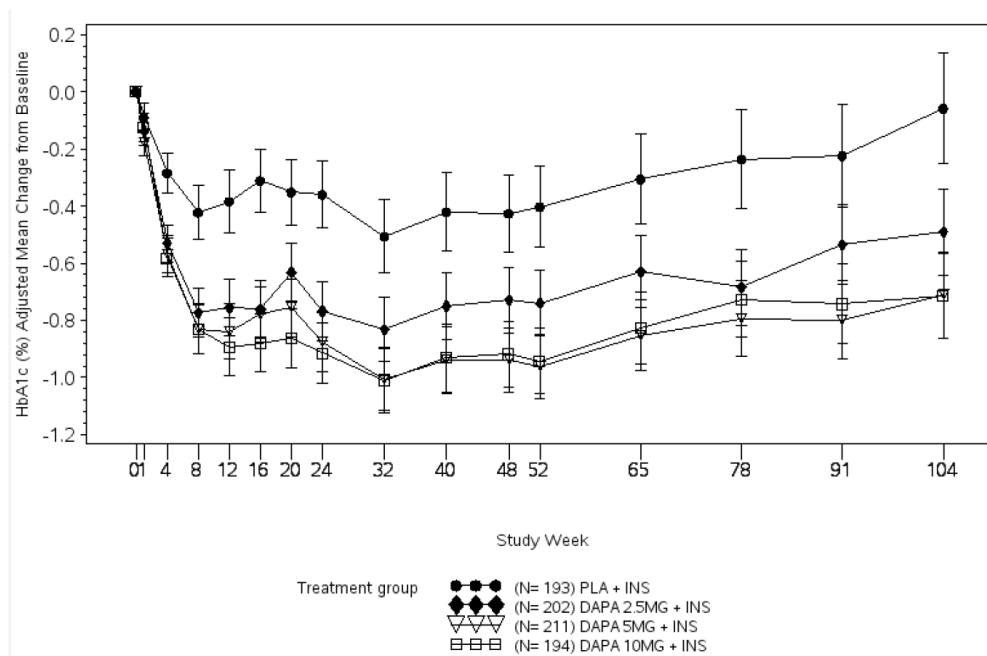
**Figura 9:** Valor medio ajustado del cambio desde el valor basal con el paso del tiempo (LOCF) en la HbA1c (%) en un Estudio de 24 semanas de duración, controlado con placebo, de FORXIGA en combinación con una tiazolidinediona (Pioglitazona)



Las barras de error representan intervalos de confianza del 95% para el cambio promedio ajustado respecto del valor basal

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 10:** Cambio promedio ajustado en la HbA1c (%) respecto del valor basal con el paso de tiempo en un Estudio de 104 Semanas de duración, controlado con placebo, de FORXIGA en combinación con Insulina, sin o hasta con 2 Terapias Antidiabéticas Orales, excluyendo los datos posteriores al ajuste al alza de la insulina



Suplementario a sitagliptina sola o en combinación con metformina

Un total de 452 pacientes con diabetes tipo 2 que no habían recibido fármaco, o que fueron tratados a su ingreso con metformina o un inhibidor de la DPP4 solo o en combinación, y presentaban un inadecuado control glicémico ( $HbA1c \geq 7,0\%$  y  $\leq 10,0\%$  al momento de la aleatorización), participaron en un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, con un período de extensión de 24 semanas, para evaluar el uso de FORXIGA en combinación con sitagliptina (un inhibidor de la DPP4) con o sin metformina.

Los pacientes elegibles fueron estratificados en función de si ya estaban recibiendo o no metformina ( $\geq 1500$  mg al día) y, dentro de cada estrato, fueron aleatorizados a un tratamiento con 10 mg de FORXIGA + 100 mg de sitagliptina una vez al día o bien a un tratamiento con un placebo + 100 mg de sitagliptina una vez al día. Las variables se analizaron comparando 10 mg de FORXIGA frente al placebo considerando la totalidad del grupo estudiado (sitagliptina con y sin metformina) y considerando cada estrato (sitagliptina sola o sitagliptina con metformina). El 37% de los pacientes no habían recibido un tratamiento antidiabético anteriormente, el 32% estaban recibiendo metformina sola, el 13% un inhibidor de la DPP4 solo y el 18% un inhibidor de la DPP4 + metformina. No se permitió modificar la dosis de FORXIGA, sitagliptina o metformina durante este estudio.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

En asociación con la sitagliptina (con y sin metformina), el tratamiento con 10 mg de FORXIGA produjo en la semana 24 mejoras significativas de la HbA1c, de la HbA1c en pacientes con valores iniciales  $\geq 8\%$ , y FPG y reducción significativa del peso corporal frente al grupo que recibió un placebo + sitagliptina (con o sin metformina) (Tabla 7). Estas mejoras también se observaron en el estrato de pacientes que recibieron 10 mg de FORXIGA + sitagliptina sola (n=110) frente al grupo tratado con placebo + sitagliptina sola (n=111), y en el estrato que recibió 10 mg de FORXIGA + sitagliptina y metformina (n=113) frente al grupo placebo + sitagliptina con metformina (n=113) (Tabla 7).

En la semana 48, la variación media ajustada con respecto al valor inicial de la HbA1c, de la HbA1c en pacientes con valores iniciales  $\geq 8\%$ , de la GA, de la GPP y del peso corporal fueron  $-0.30\%$ ,  $-0.72\%$ ,  $-19.7$  mg/dl,  $-43.0$  mg/dl and  $-2.03$  kg, respectivamente, en los pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA + sitagliptina con o sin metformina, y de  $0.38\%$ ,  $0.26\%$ ,  $13.54$  mg/dl,  $-12.1$  mg/dl y  $0.18$  kg en aquellos que recibieron el placebo + sitagliptina con o sin metformina, sobre la base del análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos posteriores al tratamiento de rescate. En la semana 48, en el estrato sin metformina, la variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial fue del  $0.00\%$  en los pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA + sitagliptina, frente al  $0.85\%$  con el placebo + sitagliptina- y para el estrato de pacientes con metformina, la variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial fue de  $-0.44\%$  en los tratados con 10 mg de FORXIGA + sitagliptina frente al  $0.15\%$  con el placebo + sitagliptina, según el análisis longitudinal de mediciones repetidas que excluyó los datos posteriores a la terapia de rescate.

En las semanas 24 y 48, la proporción de pacientes que recibieron un tratamiento de rescate o que suspendieron el tratamiento por un control glucémico deficiente (ajustado en función de la HbA1c inicial) fue mayor para sitagliptina con o sin metformina ( $41.5\%$  y  $56.6\%$ , respectivamente) que para FORXIGA con o sin metformina ( $18.8\%$  y  $32.7\%$ , respectivamente).

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

**Tabla 7. Resultados de un estudio de 24 semanas controlado con placebo (método LOCF\*) sobre la adición de FORXIGA al tratamiento con sitagliptina, con o sin metformina (población total analizada y estratos con o sin metformina)**

Parámetro de eficacia	FORXIGA 10 mg + sitagliptina con o sin metformina	Placebo + sitagliptina con o sin metformina	FORXIGA 10 mg + sitagliptina	Placebo + sitagliptina	FORXIGA 10 mg + sitagliptina + metformina	Placebo + sitagliptina + metformina
	N=223 <sup>†</sup>	N=224 <sup>†</sup>	N=110 <sup>†</sup>	N=111 <sup>†</sup>	N=113 <sup>†</sup>	N=113 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>						
Basal (promedio)	7.90	7.97	7.99	8.07	7.80	7.87
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0.45	0.04	-0.47	0.10	-0.43	-0.02
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0.48 <sup>§</sup> (-0.62, -0.34)		-0.56 <sup>§</sup> (-0.79, -0.34)		-0.40 <sup>§</sup> (-0.58, -0.23)	
Cambio en la inHbA1c respecto de valor basal en pacientes con una HbA1c basal ≥8% (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0.80 <sup>¶</sup> (N= 94)	0.03 (N= 99)	-0.81 <sup>§</sup>	0.06	-0.79 <sup>§</sup>	0.0
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Basal (promedio)	161.7	163.1	157.3	161.5	165.9	164.7
Cambio respecto del valor basal en la Semana 24 (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-24.1	3.8	-22.0	4.6	-26.2	3.0
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-27.9 <sup>§</sup> (-34.5, -21.4)		-26.6 <sup>§</sup> (-36.3, -16.85)		-29.2 <sup>§</sup> (-38.0, -20.4)	
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Basal (promedio)	91.02	89.23	88.01	84.20	93.95	94.17
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-2.14	-0.26	-1.91	-0.06	-2.35	-0.47
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-1.89 <sup>§</sup> (-2.37, -1.40)		-1.85 <sup>§</sup> (-2.47, -1.23)		-1.87 <sup>§</sup> (-2.61, -1.13)	

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

**Tabla 7. Resultados de un estudio de 24 semanas controlado con placebo (método LOCF\*) sobre la adición de FORXIGA al tratamiento con sitagliptina, con o sin metformina (población total analizada y estratos con o sin metformina)**

Parámetro de eficacia	FORXIGA A 10 mg + sitagliptina con o sin metformina	Placebo + sitagliptina con o sin metformina	FORXIGA A 10 mg + sitagliptina	Placebo + sitagliptina	FORXIGA A 10 mg + sitagliptina + metformina	Placebo + sitagliptina + metformina
<b>Presión arterial sistólica (SBP) en sedestación en la Semana 8, en pacientes con un valor basal de SBP en sedestación <math>\geq 130</math> mmHg (mmHg)</b>						
Basal (promedio)	140.5 (N=111)	139.3 (N=101)	138.5	137.9	141.9	140.3
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-6.0	-5.1	-6.6	-4.2	-5.3	-5.5
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0.86 (-3.8, 2.0)		-2.4 (-6.4, 1.7)		0.2 (-3.85, 4.32)	
<b>PPG a las 2 horas<sup>¶</sup> (mg/dl)</b>						
Basal (promedio)	227.8	226.3	225.3	231.2	230.2	221.0
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-47.7	-4.8	-46.3	-2.6	-48.9	-7.2
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (CI del 95%)	-42.9 (-52.1, -33.8)		-43.7 (-55.9, -31.5)		-41.6 (-55.4, -27.8)	
<b>Pacientes con una disminución de la HbA1c <math>\geq 0.7\%</math> (ajustada, %)</b>	35.4%	16.6%	42.8	17.2	28.0	16.0

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

§ valor  $p < 0.0001$  frente al placebo.

¶ Glucemia posprandial de 2 horas en respuesta a una prueba de tolerancia oral a 75 mg de glucosa oral.

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Inicio concomitante de Saxagliptina y FORXIGA en Pacientes sin un Control Adecuado con Metformina**

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y un inadecuado control glicémico con metformina como monoterapia ( $HbA_{1c} \geq 8\%$  y  $\leq 12\%$ ) participaron en este estudio clínico de superioridad de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador activo, para comparar la combinación de saxagliptina y FORXIGA adicionada concomitantemente a metformina versus saxagliptina (un inhibidor de DPP4) o FORXIGA adicionado a metformina. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir 5 mg de saxagliptina y 10 mg de FORXIGA adicionado a metformina XR, 5 mg de saxagliptina y placebo adicionado a metformina XR, o 10 mg de FORXIGA y placebo adicionado a metformina XR.

El grupo de combinación de saxagliptina y FORXIGA logró reducciones significativamente mayores en la HbA<sub>1c</sub> frente al grupo de saxagliptina o FORXIGA a las 24 semanas. El 41% de los pacientes de la combinación de saxagliptina y FORXIGA alcanzaron niveles de HbA<sub>1c</sub> inferiores al 7% comparado con el 18% de los pacientes del grupo de la saxagliptina y el 22% de los pacientes del grupo FORXIGA.



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

**Tabla 8: HbA1c a la semana 24 (LRM \*) en el estudio activo controlado comparando la combinación de Saxagliptina y FORXIGA añadido simultáneamente a metformina con saxagliptina o FORXIGA añadido simultáneamente a metformina.**

Parámetro de Eficacia	Saxagliptina 5 mg + Forxiga 10 mg + Metformina XR  N = 179 <sup>†</sup>	Saxagliptina 5 mg + Metformina XR  N = 176 <sup>†</sup>	Forxiga 10 mg + Metformina XR  N = 179 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) a la semana 24 (LRM)*</b>			
Basal (promedio)	8.93	9.03	8.87
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-1.47	-0.88	-1.20
(CI del 95%) para el cambio promedio ajustado respecto del valor basal	(-1.62, -1.31)	(-1.03, -0.72)	(-1.35, -1.04)
Diferencia respecto de la saxagliptina + metformina (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (CI del 95%)	-0.59 <sup>§</sup> (-0.81, -0.37)	-	-
Diferencia respecto de FORXIGA + metformina (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (CI del 95%)	-0.27 <sup>¶</sup> (-0.48, -0.05)	-	-

\* LRM = Análisis longitudinal de mediciones repetidas (usando valores previos al rescate).

<sup>†</sup> Pacientes aleatorizados y tratados con una medición basal de eficacia y al menos 1 medición postbasal de la eficacia.

<sup>‡</sup> Promedio de mínimos cuadrados ajustado por el valor basal.

<sup>§</sup> valor de p < 0,0001.

<sup>¶</sup> valor de p = 0,0166.

La variación media ajustada del peso corporal a las 24 semanas fue de -2,05 kg (IC 95% [-2,52, -1,58]) en el grupo de Saxagliptina y FORXIGA más metformina y -2,39 kg (IC del 95% [-2,87, -1,91]) en el grupo FORXIGA más metformina. El cambio medio ajustado para el peso corporal en el grupo de saxagliptina más metformina no tuvo cambio 0,00 kg (IC del 95% [-0,48, 0,49]).

Terapia suplementaria con FORXIGA en pacientes que no logran un control adecuado con un tratamiento con saxagliptina más metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas comparó la adición secuencial de 10 mg de FORXIGA a 5 mg de saxagliptina y metformina a la adición de placebo a 5 mg de saxagliptina (inhibidor de DPP4) y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un control

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

glicémico inadecuado ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$  y  $\leq 10.5\%$ ). 320 sujetos fueron asignados al azar tanto en grupo de tratamiento con FORXIGA añadido a saxagliptina más metformina o grupo de tratamiento con placebo más saxagliptina más metformina.

El grupo con FORXIGA agregado secuencialmente a saxagliptina y metformina logró mayores reducciones estadísticamente significativas (valor de  $p < 0.0001$ ) en HbA1c versus el grupo con placebo agregado secuencialmente al grupo de saxagliptina más metformina a las 24 semanas (consulte la Tabla 9).

<b>Tabla 9: Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas (LRM *) de Forxiga en la combinación de terapia de adición con Saxagliptina y metformina.</b>		
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>Forxiga 10 mg + Saxagliptina 5 mg + Metformina (N = 160) †</b>	<b>Placebo + Saxagliptina 5 mg + Metformina (N = 160) †</b>
<b>HbA1c (%) en la Semana 24*</b>		
Basal (promedio)	8.24	8.16
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado‡) (CI del 95%)	-0.82 (-0.96, -0.69)	-0.10 (-0.24, 0.04)
Comparación de FORXIGA adicionado a saxa + met vs. placebo + saxa + met: Promedio ajustado* (CI del 95%)		-0.72 (-0.91, -0.53) §
<b>FPG (mg/dl)</b>		
Basal (promedio)	178.5	176.6
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado‡) (CI del 95%)	-32.7 (-38.3, -27.2)	-5.3 (-11.1, 0.6)
Comparación de FORXIGA adicionado a saxa + met vs. placebo + saxa + met: Promedio ajustado¶ (CI del 95%)		-27.5 (-35.4, -19.6) §
<b>PPG a las 2 horas¶ (mg/dl)</b>		
Basal (promedio)	239.8	241.3

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (CI del 95%)	-73.5 (-81.5, -65.5)	-38.0 (-46.1, -29.9)
Comparación de FORXIGA adicionado a saxa + met vs. placebo + saxa + met: Promedio ajustado <sup>¶</sup> (CI del 95%)		-35.5 <sup>§</sup> (-46.3, -24.7)
<p>* LRM = Análisis longitudinal de mediciones repetidas (usando valores previos al rescate).</p> <p>† Pacientes aleatorizados y tratados con una medición basal de eficacia y al menos 1 medición postbasal de la eficacia.</p> <p>‡ Promedios de mínimos cuadrados ajustados por el valor basal.</p> <p>¶ LOCF: imputación de la última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)</p> <p>§ valor p &lt;0,0001 versus placebo.</p> <p>saxa= saxagliptina; met=metformina</p>		

La proporción de pacientes que lograron HbA1c < 7.0% en la semana 24 fue más alta en el grupo que recibe Forxiga + Saxagliptina + metformina, 38% (95% IC [30.9, 45.1]) comparado al grupo que recibe placebo + saxagliptina + metformina, 12.4% (95% [7.0, 17.9])

Los cambios ajustados desde el valor inicial en la semana 24 en peso corporal fueron de -1,91 kg (IC 95% [-2,34, -1,48]), en el grupo FORXIGA + saxagliptina + metformina y de -0,41 kg (IC del 95% [-0,86, -0,04]), en el grupo placebo + saxagliptina + metformina.

Los efectos en HbA1c, FPG y peso corporal observados en la semana 24 se mantuvieron en la semana 52. El valor medio ajustado respecto al valor inicial en HbA1c, FPG y peso corporal fue de -0,74% (IC del 95% [-0,90, -0,57]), -26,8 mg/dL (IC del 95% [-34,2, -19,4]) y -2,13 kg (IC del 95% [-2,70, -1,56]), respectivamente, para los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg + saxagliptina con metformina y 0,07% (IC del 95% [-0,13, 0,27]), 10,2 mg/dL (IC del 95% [1,6, 18,8]) y -0,37 kg (IC del 95% [-1,01, 0,26]) en los pacientes tratados con placebo + saxagliptina con metformina basado en el análisis longitudinal de medidas repetidas excluyendo los datos después del rescate.

#### Inicio concomitante de FORXIGA y Exenatida de liberación prolongada en Pacientes sin un Control Adecuado con Metformina

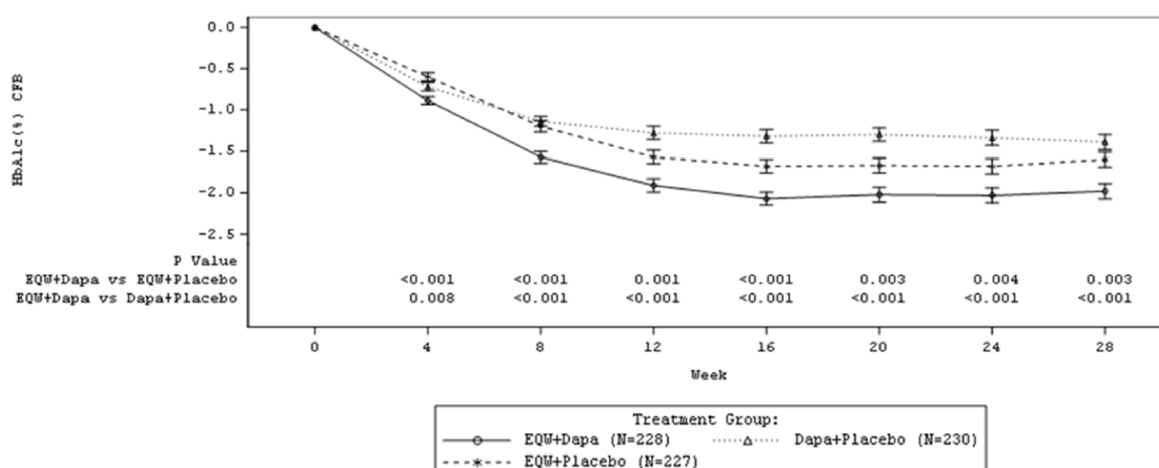
Un total de 694 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico inadecuado (HbA1c  $\geq$  8,0 y  $\leq$  12,0%) con metformina sola ( $\geq$  1.500 mg/día) participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de 28 semanas para comparar la iniciación concomitante de FORXIGA 10 mg una vez al día y exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez en la semana (agonista del receptor GLP-1) sobre un fondo de metformina, frente a solo exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez en la semana y solo FORXIGA 10 mg una vez al día, cuando se añade metformina. Tras un período de 1 semana de tratamiento con placebo, los pacientes, fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir FORXIGA 10 mg y exenatida de liberación prolongada, FORXIGA 10 mg y placebo o exenatida de liberación prolongada y placebo.

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

Durante el período de tratamiento, los pacientes continuaron con el mismo tipo y dosis de metformina que cuando entraron en el estudio. La aleatorización fue estratificada por la hemoglobina A1c glicosilada (HbA1c) al inicio ( $<9.0\%$  o  $\geq 9.0\%$ ).

La variable primaria fue el cambio en la HbA1c desde el valor inicial hasta la semana 28 (Figura 11). Comparado con FORXIGA 10 mg solo y con exenatida de liberación prolongada sola, el inicio concomitante de FORXIGA 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio lugar a reducciones estadísticamente significativas de HbA1c desde la línea de base a la semana 28 (Tabla 10).

**Figura 11: Cambio en la HbA1c en el tiempo, LS Media (SE) - 28 semanas de tratamiento (conjunto de análisis de la intención de tratar)**



CFB = cambio respecto el valor inicial;

EQW = exenatida 2 mg una vez por semana;

Dapa = dapagliflozina 10 mg una vez al día. El valor inicial se define como Semana 0.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
**Tabla 10: Resultados de un Ensayo Controlado Activo de 28 semanas de FORXIGA 10 mg y Exenatida de Liberación Prolongada complementaria con Metformina**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>Forxiga 10 mg QD + Exenatida 2 mg liberación prolongada QW</b>	<b>Forxiga 10 mg QD + Placebo QW</b>	<b>Exenatida 2 mg liberación prolongada + Placebo QD</b>
<b>Población con intención de tratar (N)<sup>c</sup></b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Basal (promedio)	9.29	9.25	9.26
Cambio respecto del valor basal <sup>a</sup>	-1.98	-1.39	-1.60
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. FORXIGA (CI del 95%)	-0.59 (-0.84, -0.34)		
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. Exenatida de liberación prolongada QW (CI del 95%)	-0.38 (-0.63, -0.13)		
Porcentaje de pacientes que logra una HbA1c < 7,0% <sup>b</sup>	44.7%	19.1%	26.9%
<b>Peso corporal (kg)</b>			
Basal (promedio)	92.13	90.87	89.12
Cambio respecto del valor basal <sup>a</sup>	-3.55	-2.22	-1.56
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. FORXIGA (CI del 95%)	-1.33 (-2.12, -0.55)		
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. Exenatida de liberación prolongada (CI del 95%)	2.00* (-2.79, -1.20)		
Proporción de pacientes que logra una baja de peso $\geq 5,0\%$ <sup>b</sup>	33.3%	20.0%	13.7%
Diferencia en proporción de pacientes vs. FORXIGA (%)	13.3**		
Diferencia en proporción de pacientes vs. Exenatida de liberación prolongada (%)	19.7*		

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

<b>FPG (mg/dl)</b>			
Basal (promedio)	195.0	188.5	189.3
Cambio respecto del valor basal <sup>a</sup>	-65.8	-49.2	-45.8
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. FORXIGA (CI del 95%)	-16.6* (-24.39, -8.89)		
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. Exenatida de liberación prolongada (CI del 95%)	-20.08* (-27.95, -12.20)		
<b>PPG a las 2 horas (mg/dl)</b>			
Población de análisis con alimentación estándar (n)	198	199	188
Basal (promedio)	268.5	261.5	266.1
Cambio respecto del valor basal <sup>a</sup>	-87.8	-61.1	-60.1
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. FORXIGA (CI del 95%)	-26.78* (-36.78, -16.78)		
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. Exenatida de liberación prolongada (CI del 95%)	-27.74* (-37.89, -17.59)		
<b>Presión arterial sistólica en sedestación (mmHg)</b>			
Basal (promedio)	130.7	129.5	129.3
Cambio respecto del valor basal <sup>a</sup>	-4.3	-1.8	-1.2
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. FORXIGA (CI del 95%)	-2.4 <sup>#</sup> (-4.5, -0.4)		
Diferencia promedio en el cambio respecto del valor basal vs. Exenatida de liberación prolongada (CI del 95%)	-3.0** (-5.2, -0.9)		
QD=una vez al día, QW=una vez a la semana, N=número de pacientes en el grupo de tratamiento, CI=intervalo de confianza. <sup>a</sup> Las medias de mínimos cuadrados ajustadas (LS Medias) y diferencias por grupo de tratamiento en el cambio respecto a los valores basales en la Semana 28 están modeladas usando un modelo mixto con mediciones repetidas (MMRM) incluyendo el tratamiento, región, estrato basal de HbA1c (<9,0% o ≥9,0%), semana y tratamiento por interacción semanal como factores fijos, y el valor basal como una covariable.			

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

<sup>b</sup> Las categorías se derivan a partir de mediciones continuas. Todos los pacientes con datos faltantes de la variable se imputan como no respondedores. La comparación de tratamientos se basa en un análisis de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por HbA1c basal ( $<9,0\%$  o  $\geq 9,0\%$ ). Los valores de p provienen de datos estadísticos generales de asociación.

<sup>c</sup> Pacientes que recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio y tenían al menos 1 determinación de HbA1c postbasal.

\*p < 0,001

\*\* p < 0,01.

# p < 0,05.

Los valores de p corresponden todos a valores de p ajustados para multiplicidad.

Los análisis excluyen las mediciones después de la terapia de rescate y post interrupción prematura de la medicación del estudio, excepto el análisis de la presión arterial sistólica, que incluye las mediciones posteriores al tratamiento de rescate, pero excluye los datos post interrupción prematura de la suspensión de la medicación del estudio.

El inicio concomitante de la terapia con FORXIGA 10 mg y exenatida de liberación prolongada resultó en una proporción mayor de pacientes que logró una HbA1c  $\leq 6,5\%$  en la Semana 28 (30,3%) comparado con FORXIGA solo (10,4%) y exenatida de liberación prolongada sola (18,5%). La HbA1c basal promedio era de 9,3%.

### Resultados finales cardiovasculares y renales

El estudio Efecto de la Dapagliflozina sobre los Eventos Cardiovasculares (DECLARE) fue un estudio clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, conducido para determinar el efecto de FORXIGA comparado con placebo sobre los resultados finales CV y renales cuando se adicionó a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes de mellitus tipo 2 y ya sea dos factores de riesgo CV adicionales (edad  $\geq 55$  años en hombres o  $\geq 55$  años o  $\geq 60$  años en mujeres y 1 o más de dislipidemia, hipertensión o uso actual de tabaco) sin haber tenido un evento CV basal (prevención primaria) o enfermedad CV establecida (prevención secundaria). DECLARE fue diseñado para garantizar la inclusión de una amplia población.

De 17.160 pacientes aleatorizados, 6974 (40,6%) tenían una enfermedad CV establecida y 10.186 (59,4%) no tenían una enfermedad CV establecida. 8582 pacientes fueron aleatorizados para recibir FORXIGA 10 mg y 8578 para recibir placebo y fueron sometidos a seguimiento durante una mediana de 4,2 años.

La edad promedio de la población del estudio fue 63,9 años, un 37,4% eran mujeres, 79,6% eran blancos, 3,5% negros o afroamericanos y 13,4% asiáticos. En total, un 22,4% había tenido diabetes por  $\leq 5$  años, y la mediana de la duración de la diabetes era de 11,9 años. La HbA1c promedio era 8,3% y el IMC promedio era 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Al inicio (basal), un 10,0% de los pacientes tenía antecedente de insuficiencia cardíaca. La eGFR promedio era 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4% de los pacientes tenía una eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 30,3% de los pacientes presentaba microalbuminuria o macroalbuminuria (proporción de albumina/creatinina en la orina [UACR]  $\geq 30$  a  $\leq 300$  mg/g o  $> 300$  mg/g, respectivamente).



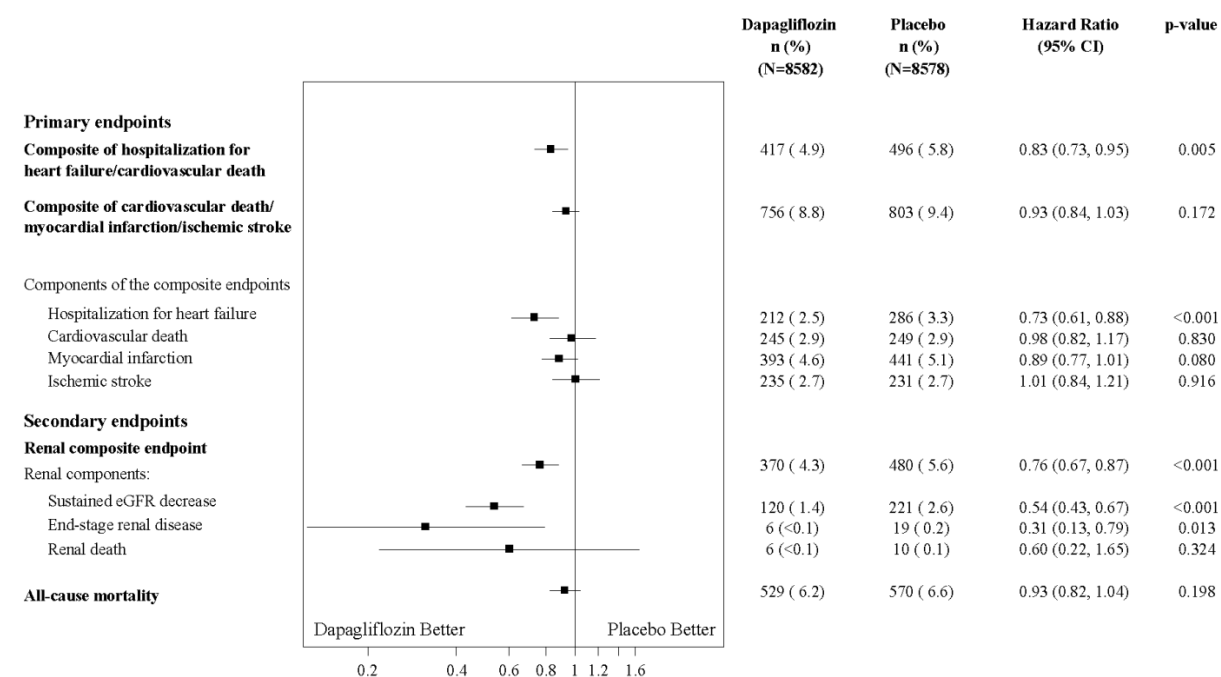
FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

Al inicio (basal) la mayoría de los pacientes (98,1%) usaba uno o más medicamentos para la diabetes, un 82,0% de los pacientes estaban siendo tratados con metformina, 40,9% con insulina, 42,7% con una sulfonilurea, 16,8% con un inhibidor de DPP4 y un 4,4% con un agonista de GLP-1.

Aproximadamente un 81,3% de los pacientes fue tratado con ACEi o ARB, un 75,0% con estatinas, un 61,1% con terapia antiplaquetaria, un 55,5% con ácido acetilsalicílico, un 52,6% con betabloqueadores, un 34,9% con bloqueadores del canal de calcio, un 22,0% con diuréticos tiazídicos y un 10,5% con diuréticos de asa.

Los resultados sobre las variables primarias y secundarias se muestran en las Figuras 12 y 13.

**Figura 12 Efectos del tratamiento para las variables compuestas primarias y sus componentes, y las variables secundarias y sus componentes**



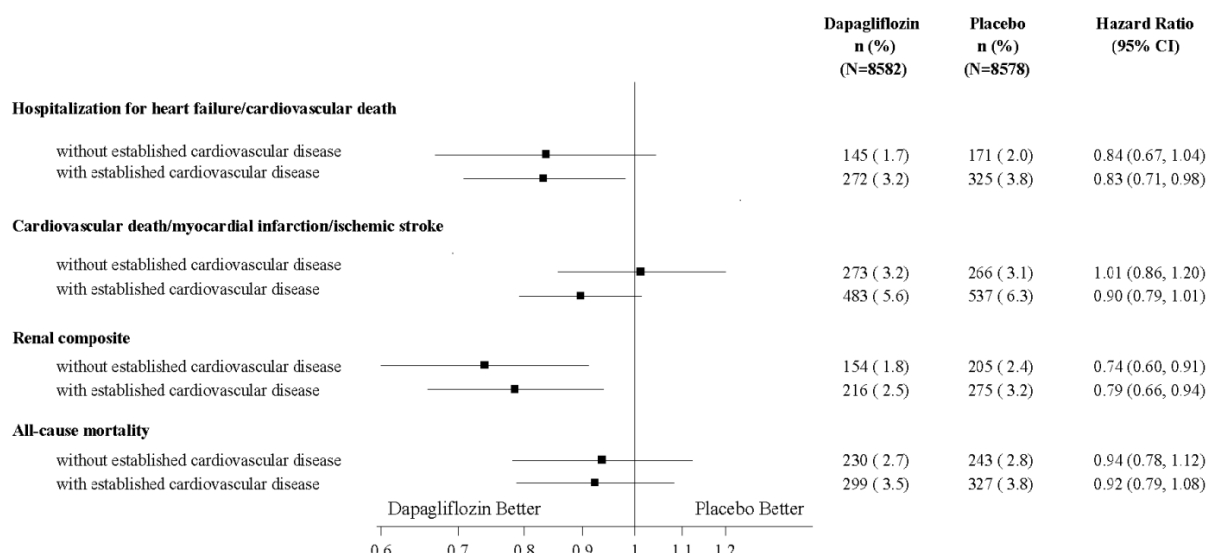
Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de TFG  $\geq 40\%$  a TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o Enfermedad Renal Terminal (diálisis  $\geq 90$  días o trasplante de riñón, TFG confirmada  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y/o muerte renal o cardiovascular.

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

IC= intervalo de confianza

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 1 Efectos del tratamiento para las variables primaria y secundaria en pacientes con y sin enfermedad CV establecida**



Variable compuesta renal definida como: una disminución sostenida confirmada  $\geq 40\%$  en la eGFR y una eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o ESRD (diálisis  $\geq 90$  días o trasplante de riñón, una eGFR sostenida confirmada  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y/o muerte por causa renal o CV. El tiempo transcurrido hasta el primer evento se analizó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox.  
CI = intervalo de confianza

*Insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular*

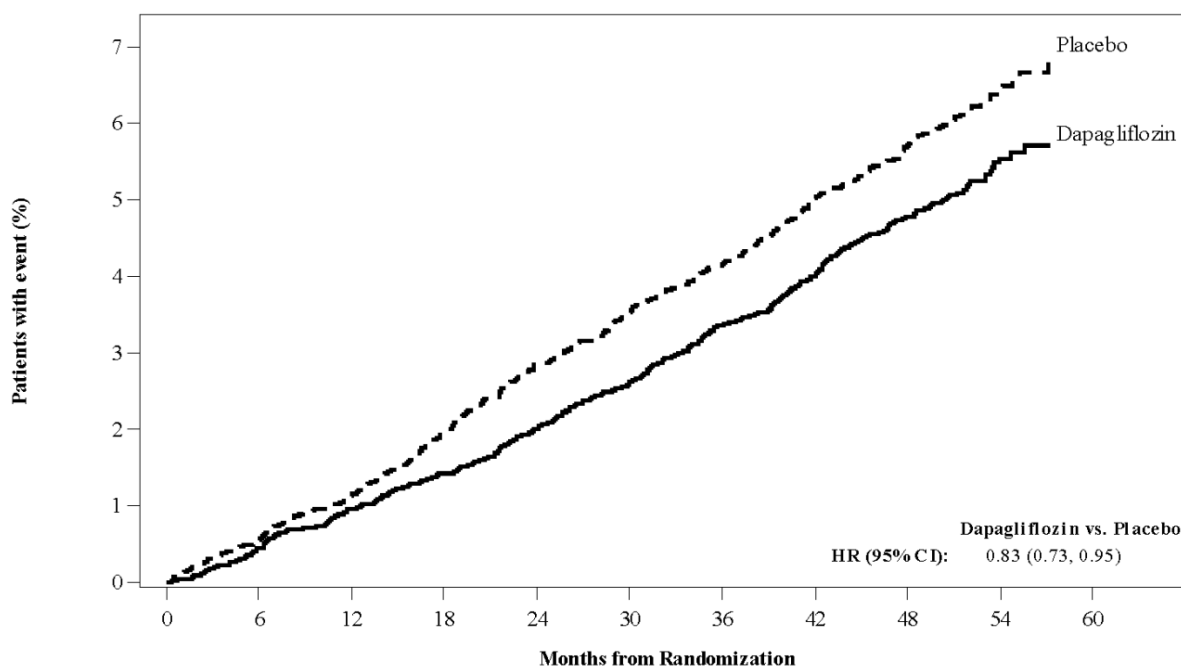
FORXIGA 10 mg fue superior a placebo para prevenir la variable compuesta primaria de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causa CV (HR 0,83 [CI del 95% 0,73; 0,95];  $p=0,005$ ) (Figura 14).

Los análisis exploratorios de los componentes individuales sugieren que la diferencia en el efecto del tratamiento fue impulsada por la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,73 [CI del 95% 0,61; 0,88]) (Figura 12), sin una clara diferencia en la muerte por causa CV (HR 0,98 [CI del 95% 0,82; 1,17]).

El beneficio del tratamiento con FORXIGA por sobre el placebo se observó tanto en pacientes con como sin una enfermedad CV establecida (Figura 13), con o sin insuficiencia cardíaca basal, lo que fue consistente en todos los subgrupos claves, incluyendo la edad, sexo, función renal (eGFR) y región.

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Figura 2** Tiempo transcurrido hasta el primer evento de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular



**Patients at risk**

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

Por pacientes en riesgo se entiende el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.

CI = Intervalo de confianza; HR = Tasa de riesgos instantáneos.

*Eventos cardiovasculares adversos importantes*

FORXIGA demostró seguridad cardiovascular (comprobada como no inferioridad versus placebo para la variable compuesta de muerte CV, infarto del miocardio o accidente cerebrovascular isquémico [MACE]; monolateral  $p < 0,001$ ).

Hubo una cantidad numéricamente menor de eventos MACE en el grupo con FORXIGA comparado con el grupo con placebo (HR 0,93 [CI del 95% 0,84; 1,03];  $p=0,172$ ) (Figuras 12 y 13).

*Nefropatía*

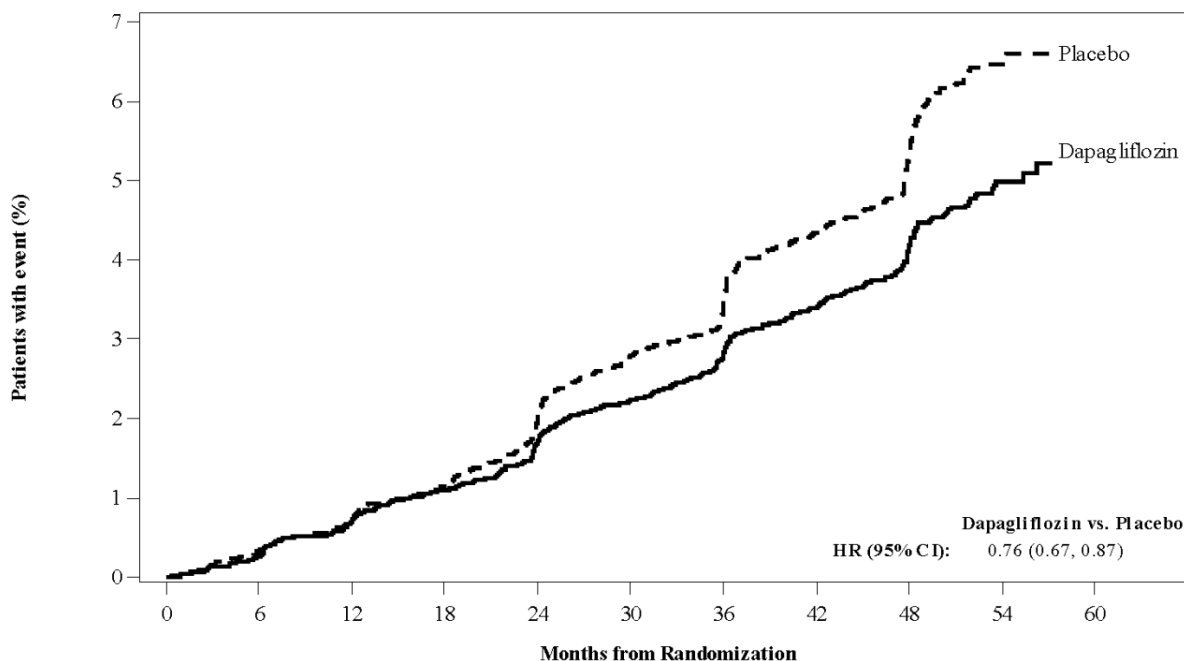
Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular (HR 0,76 [CI del 95% 0,67; 0,87]; nominal  $p < 0,001$ , Figura 15). La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 12) y se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad CV (Figura 13).

El cociente de riesgo para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0.43, 0.66) para dapagliflozina frente a placebo.

FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

Además, Dapagliflozina redujo la aparición de nueva albuminuria confirmada (cociente de riesgo 0.79 [IC 95% 0.72, 0.87]) y llevó a una mayor regresión de la macroalbuminuria (cociente de riesgo 1.82 [IC 95% 1.51, 2.20]) en comparación con placebo.

**Figura 3** Tiempo transcurrido hasta la primera aparición de una disminución sostenida de la eGFR, ESRD o muerte por causa renal o CV



**Patients at risk**

Dapagliflozin:	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472	1637
Placebo:	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389	1589

Por pacientes en riesgo se entiende el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.

Variable compuesta renal definida como una disminución sostenida confirmada de la eGFR  $\geq 40\%$  a una eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o ESRD y/o muerte por causa renal o CV.

CI = Intervalo de confianza; HR = Tasa de riesgos instantáneos.

Al evaluar los componentes renales había 127 y 238 eventos de nefropatía nueva o agravada (disminución sostenida de la eGFR, ESRD o muerte por causa renal) en pacientes de los grupos con FORXIGA y placebo, respectivamente. La HR para el tiempo transcurrido hasta la aparición de nefropatía fue 0,53 (CI del 95%, 0,43; 0,66) para FORXIGA comparado con placebo.

Los efectos beneficiosos de FORXIGA sobre los resultados finales renales también se observaron para la albuminuria, por ej.,

- En pacientes sin albuminuria preexistente, FORXIGA redujo la incidencia de albuminuria sostenida (UACR  $> 30$  mg/g) comparado con placebo (HR 0,79 [CI del 95% 0,72; 0,87], nominal  $p < 0,001$ ).

50

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018

Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

- En pacientes sin albuminuria preexistente, la nueva aparición de macroalbuminuria (UACR > 300 mg/g) se redujo en el grupo con FORXIGA comparado con el grupo con placebo (HR 0,54 [CI del 95% 0,45; 0,65], nominal  $p < 0,001$ ).
- En pacientes con macroalbuminuria preexistente, la regresión de la macroalbuminuria fue mayor en el grupo con FORXIGA comparado con el grupo con placebo (HR 1,82 [CI del 95% 1,51; 2,20], nominal  $p < 0,001$ ).

El beneficio del tratamiento con FORXIGA por sobre el placebo se observó tanto en pacientes con y sin presencia de insuficiencia renal.

### *Estudios de respaldo*

#### *Absorciometría de rayos X (DXA) de doble energía en pacientes diabéticos tipo II*

Debido al mecanismo de acción de FORXIGA se realizó un estudio para evaluar la composición corporal y la densidad mineral ósea en 182 pacientes con diabetes tipo 2. El tratamiento con 10 mg de FORXIGA adicionados a metformina durante 24 semanas proporcionó mejorías significativas comparado con placebo más metformina, respectivamente, en el peso corporal (cambio promedio respecto del valor basal: -2,96 kg vs. -0,88 kg), perímetro de cintura (cambio promedio respecto del valor basal: -2,51 cm vs. -0,99 cm) y masa de grasa corporal según lo medido mediante DXA (cambio promedio respecto del valor basal: -2,22 kg vs. -0,74 kg) más bien que tejido magro o pérdida de líquido. El tratamiento con FORXIGA más metformina mostró una disminución numérica en el tejido adiposo visceral comparado con el tratamiento con placebo más metformina (cambio respecto al valor basal: -322,6 cm<sup>3</sup> versus -8,7 cm<sup>3</sup>) en un subestudio de MRI. En la Semana 24 se analizó usando un análisis de imputación de la última observación realizada (LOCF) incluyendo datos posteriores al rescate.

A la semana 24, 2 pacientes (2.2%) en el grupo de placebo más metformina y ningún paciente en el grupo de FORXIGA 10 mg más metformina requirieron rescate por la falta de control glucémico.

A la semana 50 y a la semana 102, la mejoría en el peso corporal se mantuvo en FORXIGA 10 mg adicionado al grupo de metformina en comparación con el grupo de placebo más metformina (cambio promedio ajustado respecto al valor basal a la semana 50: -4.39 kg vs. -2.03 kg; cambio promedio ajustado respecto al valor basal a la semana 102: -4.54 kg vs -2.12 kg), circunferencia de la cintura (cambio promedio ajustado respecto al valor basal a la semana 50: -5.0 cm vs -3.0 cm; cambio promedio ajustado respecto al valor basal a la semana 102: -5.0 cm vs -2.9 cm, y masa grasa corporal, medida por DXA a la semana 102 (cambio promedio respecto al valor basal: -2.80 kg vs -1.46 kg) basado en el análisis longitudinal de mediciones repetidas incluyendo los datos posteriores al rescate. En un subestudio de MRI a la semana 50 y 102, el tratamiento con FORXIGA más metformina mostró una disminución numérica en el tejido adiposo visceral comparado con el tratamiento con placebo más metformina (cambio promedio ajustado respecto al valor basal en la semana 50: -120.0 cm<sup>3</sup> vs a 61.5 cm<sup>3</sup>; cambio promedio respecto al valor basal a la semana 102: -214.9 cm<sup>3</sup> vs -22.3 cm<sup>3</sup>).

La proporción de pacientes a la semana 50 (sin ajuste para el valor basal de HbA1c) y a la semana 102 (ajustada para el valor basal de HbA1c) que fueron rescatados o que suspendieron debido a la falta de control glucémico fue mayor en el grupo de placebo más metformina (6.6% y 33.2% respectivamente) que en el grupo de FORXIGA 10 mg más metformina (2.2% y 13.5% respectivamente).

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

En una extensión de este estudio hasta la Semana 50 no se observó ningún cambio en la densidad mineral ósea (BMD) de la columna vertebral lumbar, cuello femoral o cadera total observada en cualquier grupo de tratamiento (un promedio de disminución respecto del valor basal en todas las regiones anatómicas <0,5%). No se observó cambio alguno en la BMD en ningún grupo de tratamiento hasta la Semana 102 (un promedio de disminución respecto del valor basal para todas las regiones anatómicas <1,0%). No se observaron cambios clínicamente significativos en los marcadores de resorción ósea o formación de hueso.

***Seguridad clínica******Depleción de volumen***

Se reportaron eventos sugerentes de depleción de volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7% de los pacientes que recibieron 10 mg de FORXIGA y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios de corto plazo, controlados con placebo. Eventos serios se presentaron en ≤0,2% de los pacientes en el total de 21 estudios controlados con agente activo y placebo, los que estaban repartidos equilibradamente entre FORXIGA 10 mg y comparador.

En el estudio de resultados finales CV, el número de pacientes con eventos sugerentes de depleción de volumen estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en el grupo con FORXIGA y con placebo, respectivamente. Eventos adversos serios se reportaron en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) sujetos de los grupos con FORXIGA y placebo, respectivamente. Los eventos estuvieron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento en todos los subgrupos de edad, uso diurético, presión arterial y uso de ACEi/ARB. En pacientes con una eGFR basal <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hubo 19 eventos de SAEs sugerentes de depleción de volumen en el grupo con FORXIGA y 13 eventos en el grupo con placebo.

***Hipoglicemia***

La incidencia de hipoglicemia según lo visto en estudios clínicos controlados con dapagliflozina en diferentes combinaciones se muestra en la Tabla 11.

**Tabla 2 Incidencia de hipoglicemia mayor<sup>a</sup> y menor<sup>b</sup> en estudios clínicos controlados**

	<b>Control con placebo/activo</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>
<b>Estudio de resultados finales CV (una mediana de exposición de 48 meses)</b>		
Todos	<b>N=8569</b>	<b>N=8574</b>
Mayores [n(%)]	83 (1,0)	58 (0,7)
Pacientes tratados con insulina	<b>N=4606</b>	<b>N=4177</b>
Mayores [n(%)]	64 (1,4)	52 (1,2)
Pacientes tratados con una sulfonilurea	<b>N=4521</b>	<b>N=4118</b>
Mayores [n(%)]	23 (0,5)	14 (0,3)
<b>Monoterapia* (24 semanas)</b>	<b>N=75</b>	<b>N=70</b>
Mayores [n(%)]	0	0
Menores [n(%)]	0	0
<b>Suplementario a Metformina* (24 semanas)</b>	<b>N=137</b>	<b>N=135</b>
Mayores [n(%)]	0	0
Menores [n(%)]	0	1 (0,7)
<b>Control activo como terapia suplementaria a metformina versus glipizida (52 semanas)</b>	<b>N=408</b>	<b>N=406</b>
Mayores [n(%)]	3 (0,7)	0
Menores [n(%)]	147 (36,0)	7 (1,7)
<b>Suplementario a Glimepirida (24 semanas)</b>	<b>N=146</b>	<b>N=151</b>
Mayores [n(%)]	0	0
Menores [n(%)]	3 (2,1)	9 (6,0)
<b>Suplementario a Metformina y una sulfonilurea (24 semanas)</b>	<b>N=109</b>	<b>N=109</b>
Mayores [n(%)]	0	0
Menores [n(%)]	4 (3,7)	14 (12,8)
<b>Suplementario a pioglitazona (24 semanas)</b>	<b>N=139</b>	<b>N=140</b>
Mayores [n(%)]	0	0
Menores [n(%)]	0	0
<b>Suplementario a un inhibidor de DPP4 (24 semanas)</b>	<b>N=226</b>	<b>N=225</b>
Mayores [n(%)]	0	1 (0,4)
Menores [n(%)]	3 (1,3)	4 (1,8)



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**Tabla 2 Incidencia de hipoglicemia mayor<sup>a</sup> y menor<sup>b</sup> en estudios clínicos controlados**

	Control con placebo/activo	FORXIGA 10 mg
<b>Suplementario a insulina con o sin otras OADs<sup>c</sup> (24 semanas)</b>	<b>N=197</b>	<b>N=196</b>
Mayores [n(%)]	1 (0,5)	1 (0,5)
Menores [n(%)]	67 (34,0)	79 (40,3)

<sup>a</sup> Los episodios mayores de hipoglicemia se definieron como episodios sintomáticos que requieran asistencia externa (de terceros) debido a un deterioro grave de la conciencia o del comportamiento con un valor de glucosa capilar o en plasma <54 mg/dl y una pronta recuperación tras la administración de glucosa o glucagón.

<sup>b</sup> Episodios menores de hipoglicemia se definieron como un episodio sintomático con una medición de la glucosa capilar o plasmática < 63 mg/dl independiente de la necesidad de ayuda externa o bien como un episodio asintomático con una medición de la glucosa capilar o plasmática < 63 mg/dl que no califica como un episodio mayor.

<sup>c</sup> OAD = terapia antidiabética oral.

#### ***Eventos relacionados con una disminución de la función renal***

En el grupo de 13 estudios de corto plazo, controlados con placebo, los niveles promedio de creatinina sérica aumentaron un poco en la Semana 1 (cambio promedio respecto del valor basal: 0,041 mg/dl con 10 mg de FORXIGA vs. - 0,008 mg/dl con placebo) y disminuyeron hacia el valor basal en la Semana 24 (cambio promedio respecto del valor basal: 0,019 mg/dl con 10 mg de FORXIGA vs. 0,008 mg/dl con placebo). No hubo más cambios hasta la Semana 102.

En el estudio de resultados finales CV hubo menos pacientes con marcadas anomalías de laboratorio en la creatinina, depuración de creatinina, eGFR y UACR en el grupo con FORXIGA en comparación con el grupo con placebo. Se informaron menos eventos renales (p.ej., disminución de la depuración de la creatinina renal, insuficiencia renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular) en el grupo con FORXIGA en comparación con el grupo con placebo: 422 (4,9%) y 526 (6,1%), respectivamente. Hubo un número menor de pacientes con eventos reportados como lesión renal aguda en el grupo con FORXIGA comparado con el grupo con placebo: 125 (1,5%) y 175 (2,0%), respectivamente. Hubo un número menor de pacientes con SAEs de eventos renales en el grupo con FORXIGA comparado con el grupo con placebo: 80 (0,9%) y 136 (1,6%), respectivamente.

#### ***Hallazgos de laboratorio***

##### **Hematocrito**

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo se observaron aumentos de los valores promedio de hematocrito respecto del valor basal en los pacientes tratados con FORXIGA comenzando la Semana 1 y continuando hasta la Semana 16, cuando se observó la máxima diferencia promedio respecto del valor basal. En la Semana 24, los cambios promedio respecto del valor basal en el hematocrito fueron de 2,30% en el grupo con FORXIGA 10 mg versus -0,33% en el grupo con placebo. En la Semana 102, los cambios promedio fueron 2,68% versus -0,46%, respectivamente. En la Semana 24 se reportaron valores de hematocrito > 55% en el 1,3% de los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg comparado con un 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Los resultados fueron similares durante la fase de corto

54

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018*

*Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

plazo más la fase de largo plazo (la mayoría de los pacientes fueron expuestos al tratamiento por más de 1 año).

Fósforo inorgánico sérico

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo se reportaron aumentos respecto del valor basal en los niveles séricos promedio de fósforo en la Semana 24 en los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (aumentos promedio de 0,13 mg/dl versus -0,44 mg/dl, respectivamente). Se observaron resultados similares en la Semana 102. Se reportaron mayores proporciones de pacientes con marcadas alteraciones en las pruebas de laboratorio de hiperfosfatemia ( $\geq 5,6$  mg/dl si la edad estaba en el rango de 17-65 o  $\geq 5,1$  mg/dl si la edad era  $\geq 66$ ) en el grupo con FORXIGA 10 mg comparado con placebo en la Semana 24 (1,7% versus 0,9%, respectivamente) y durante la fase de corto plazo más la fase de largo plazo (3,0% versus 1,6%, respectivamente). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Lípidos

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo se reportaron pequeños cambios respecto del valor basal en los valores promedio de lípidos en la Semana 24 en los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg comparado con los pacientes tratados con placebo. El cambio promedio porcentual respecto del valor basal en la Semana 24 para FORXIGA 10 mg versus placebo, respectivamente, fue como sigue: colesterol total, 2,5 % versus 0,0 %; HDL colesterol, 6,0 % versus 2,7 %; LDL colesterol, 2,9 % versus -1,0 %; triglicéridos, -2,7 % versus -0,7 %. El cambio promedio porcentual respecto del valor basal en la Semana 102 para FORXIGA 10 mg versus placebo, respectivamente, fue como sigue: colesterol total, 2,1 % versus -1,5 %; HDL colesterol, 6,6 % versus 2,1 %; LDL colesterol, 2,9 % versus -2,2 %; triglicéridos, -1,8 % versus -1,8 %. En la Semana 24, la proporción entre LDL colesterol y HDL colesterol disminuyó para ambos grupos de tratamiento.

En el estudio de resultados finales CV no se observaron diferencias clínicas importantes en el colesterol total, el HDL colesterol, el LDL colesterol o los triglicéridos.

**Control glicémico en poblaciones especiales**

*Uso en pacientes con diabetes de tipo 2 e hipertensión*

En dos estudios de 12 semanas de duración, controlados con placebo, un total de 1062 pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada e hipertensión fueron tratados con FORXIGA 10 mg o placebo. Los pacientes con una hipertensión mal controlada (presión arterial sistólica en sedestación  $\geq 140$  y  $< 165$  mmHg, presión arterial diastólica en sedestación  $\geq 85$  y  $< 105$  mmHg, y una presión arterial media a las 24 horas  $\geq 130/80$  mmHg) a pesar de un tratamiento estable preexistente con un ACEi o ARB solo [Estudio 1] o en combinación con un antihipertensivo adicional [Estudio 2] y que presentan también un inadecuado control glicémico ( $\leq \text{HbA}_{1c} \geq 7,0\%$  y  $\leq 10,5\%$ ) a pesar de un tratamiento estable preexistente con OADs o insulina (sola o en combinación) previo a su ingreso, fueron elegibles para estos estudios. Durante el estudio no se permitieron ajustes en los medicamentos antidiabéticos ni antihipertensivos. Considerando los 2 estudios, 527 pacientes fueron tratados con FORXIGA 10 mg y 535 con placebo. Los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg o placebo también recibieron los siguientes medicamentos

55

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018*

*Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

para controlar la presión arterial, los que se encontraban equilibrados entre los grupos de tratamiento: ACEis (64%), ARBS (36%), diuréticos tiazídicos (16%), bloqueadores del canal de calcio (9%) y betabloqueadores (6%).

En la Semana 12 para ambos estudios, 10 mg de FORXIGA más el tratamiento habitual proporcionaron una mejoría significativa en la HbA1c y una reducción importante de la presión arterial sistólica en sedestación comparado con lo observado con placebo más el tratamiento habitual (véase la Tabla 12). Se observaron reducciones constantes en el valor medio de la presión arterial sistólica ambulatoria a las 24 horas en los pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA comparado con placebo. Hubo una pequeña reducción en la presión arterial diastólica en sedestación en los pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA, la que no fue estadísticamente significativa comparado con el placebo.

**Tabla 3 Resultados en la Semana 12 de 2 Estudios, Controlados con Placebo, de FORXIGA en Pacientes con Diabetes Tipo 2 e Hipertensión**

	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + Tratamiento habitual</b>	<b>Placebo + Tratamiento habitual</b>	<b>FORXIGA 10 mg + Tratamiento habitual</b>	<b>PLACEBO + Tratamiento habitual</b>
	<b>N=302<sup>†</sup></b>	<b>N=311<sup>†</sup></b>	<b>N=225<sup>†</sup></b>	<b>N=224<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%) (LRM)*</b>				
Basal (promedio)	8,1	8,0	8,1	8,0
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-0,6	-0,1	-0,6	0,0
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-0,5 <sup>§</sup> (-0,6, -0,3)		-0,6 <sup>§</sup> (-0,8, -0,5)	
<b>Presión arterial sistólica en sedestación (mmHg) (LRM)*</b>				
Basal (promedio)	149,8	149,5	151,0	151,3
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado <sup>‡</sup> )	-10,4	-7,3	-11,9	-7,6
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado <sup>‡</sup> ) (IC del 95%)	-3,1 <sup>¶</sup> (-4,9, -1,2)		-4,3 <sup>¶</sup> (-6,5, -2,0)	

\* LRM: análisis longitudinal de mediciones repetidas.

<sup>†</sup> Todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio doble ciego durante el período doble ciego de corto plazo.

<sup>‡</sup> Promedio de mínimos cuadrados ajustado por el valor basal.

<sup>§</sup> valor p <0,0001.

<sup>¶</sup> valor p <0,05.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg***Uso en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular*

En el marco de dos estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración y periodos de extensión de 80 semanas, un total de 1887 pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares (CV) recibieron un tratamiento con 10 mg de FORXIGA o placebo.

En estos estudios participaron pacientes con una afección CV confirmada y un control glicémico inadecuado ( $HbA1c \geq 7.0\%$  y  $\leq 10.0\%$ ), pese a un tratamiento estable con antidiabéticos orales (OADs) o insulina (sola o combinada) antes de su admisión en el estudio. Los pacientes fueron estratificados en función de su edad ( $<65$  o  $\geq 65$  años), del uso o no de insulina y del tiempo transcurrido desde el acontecimiento cardiovascular clasificatorio más reciente ( $>1$  año o  $<1$  año antes de su admisión en el estudio). Sumando los dos estudios, 942 pacientes recibieron FORXIGA 10 mg y 945 el placebo. El 96% de aquellos tratados con FORXIGA en los dos estudios eran hipertensos en el momento de su admisión, la mayoría desde hace más de 10 años. El acontecimiento cardiovascular calificado como más frecuente fue la cardiopatía coronaria (76%) o el accidente cerebrovascular (20%). Aproximadamente el 19% de los pacientes tomaban diuréticos de asa en el momento de la admisión y el 15% padecían insuficiencia cardíaca congestiva (el 2% de clase III o más según la NYHA). Aproximadamente el 37% de los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg también recibían una combinación de metformina + un antidiabético oral en el momento de su admisión (sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor de la DPP4 u otro antidiabético asociado o no con insulina), el 38% recibían insulina + al menos un antidiabético oral y el 18% solamente insulina.

En la Semana 24 de ambos estudios, la adición de 10 mg de FORXIGA a los tratamientos antidiabéticos preexistentes proporcionó una mejoría significativa en las variables coprimarias de  $HbA1c$  y beneficio clínico compuesto comparado con placebo. El beneficio clínico compuesto se definió como la proporción de pacientes con una caída absoluta de 0,5% en la  $HbA1c$  respecto del valor basal, y una caída relativa de al menos 3% en el peso corporal total respecto del valor basal, y una caída absoluta de al menos 3 mmHg en la presión arterial sistólica en sedestación respecto del valor basal (Tabla 13). También se observaron reducciones significativas en el peso corporal total y presión arterial sistólica en sedestación en pacientes tratados con FORXIGA 10 mg comparado con placebo.

A la semana 52 y a la semana 104 para el estudio 1, el cambio de la media ajustada con respecto al valor basal en  $HbA1c$ , la presión arterial sistólica en posición sentado, y el cambio porcentual ajustado con respecto al valor basal en el peso corporal fueron -0.44% y -0.41%, -3.40 mmHg y -2.64 mmHg, y -2.89% y -3.53%, respectivamente, para pacientes tratados con FORXIGA 10 mg más el tratamiento usual basado en el análisis longitudinal de mediciones repetidas. Los números correspondientes para pacientes tratados con placebo más el tratamiento usual fueron 0.22% y 0.50%, 0.18 mmHg y 1.54 mmHg, y -0.29% y -0.02%. A la semana 52 y 104, el porcentaje de beneficio clínico compuesto fue todavía mayor en el grupo de FORXIGA 10 mg (6.6% y 3.8%) que en el grupo de placebo (0.7% y 0.5%).

A la semana 24, 52 y 104 para el estudio 1, la proporción de pacientes que fueron rescatados por falta de control glicémico (ajustado para el valor basal de  $HbA1c$ ) fue mayor en el grupo de placebo más tratamiento usual (24.0%, 51.8% y 57.3% respectivamente) que en el grupo de FORXIGA 10 mg más el tratamiento usual (7.9%, 24.6% y 31.8% respectivamente).

A la semana 52 y a la semana 104 para el estudio 2, el cambio de la media ajustada con respecto al valor basal en  $HbA1c$ , la presión arterial sistólica en posición sentado, y el cambio porcentual ajustado con respecto al valor basal en el peso corporal fueron -0.47% y -0.37%, -3.56 mmHg y -1.96 mmHg, y -3.20% y -3.51%, respectivamente, para pacientes tratados con FORXIGA 10 mg más el tratamiento usual basado en el análisis de medidas longitudinales repetidas. Los números correspondientes para

57

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018

Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

pacientes tratados con placebo más el tratamiento usual fueron 0.03% y -0.18%, -0.91 mmHg y -0.37 mmHg, y -1.12% y -0.65%. A la semana 52 y 104, el porcentaje de beneficio clínico compuesto fue todavía mayor en el grupo de FORXIGA 10 mg (10.6% y 4.2%) que en el grupo de placebo (3.1% y 1.1%).

A la semana 24, 52 y 104 para el estudio 2, la proporción de pacientes que fueron rescatados por falta de control glucémico (ajustado para el valor basal de HbA1c) fue mayor en el grupo de placebo más tratamiento usual (22.3%, 43.6% y 50.5% respectivamente) que en el grupo de FORXIGA 10 mg más el tratamiento usual (7.6%, 18.7% y 27.5% respectivamente).

**Tabla 13: Resultados obtenidos en la semana 24 (método LOCF\*) en dos estudios controlados con placebo que compararon el tratamiento con FORXIGA y un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares.**

	Estudio 1		Estudio 2	
Parámetro de eficacia	FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual	PLACEBO + tratamiento habitual	FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual	PLACEBO + tratamiento habitual
	N=455 <sup>†</sup>	N=459 <sup>†</sup>	N=480 <sup>†</sup>	N=482 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>				
Promedio basal	8.18	8.08	8.04	8.07
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado‡)	-0.38	0.08	-0.33	0.07
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado‡) (IC del 95%)	-0.46 <sup>§</sup> (-0.56, -0.37)		-0.40 <sup>§</sup> (-0.50, -0.30)	
Pacientes que responden con un Beneficio Clínico Compuesto (%)	11.7	0.9	10.0	1.9
Diferencia respecto del placebo (% ajustado)	9.9 <sup>§</sup>		7.0 <sup>§</sup>	
<b>Componentes de la variable compuesta (%)</b>				
Pacientes con una reducción absoluta de la HbA1c $\geq 0.5\%$ (% ajustado)	45.3	20.6	42.4	21.1
Pacientes con una disminución del peso corporal de al menos 3% respecto del valor basal (% ajustado)	40.0	13.9	41.3	15.4
Pacientes con una reducción absoluta en la SBP $\geq 3$ mmHg (% ajustado)	49.4	41.6	46.1	40.9
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Promedio basal	92.63	93.59	94.53	93.22
Cambio respecto del valor basal (porcentaje ajustado‡)	-2.56	-0.30	-2.53	-0.61



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

<b>Tabla 13: Resultados obtenidos en la semana 24 (método LOCF*) en dos estudios controlados con placebo que compararon el tratamiento con FORXIGA y un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares.</b>				
	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual</b>	<b>PLACEBO + tratamiento habitual</b>	<b>FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual</b>	<b>PLACEBO + tratamiento habitual</b>
Diferencia respecto del placebo (porcentaje ajustado†) (CI del 95%)	-2.27§ (-2.64, -1.89)		-1.93§ (-2.31, -1.54)	
Disminución del peso corporal de al menos 5% en pacientes con una BMI basal $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> (%)	16.5§	4.0	18.4§	4.8
<b>Presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg)</b>				
Cambio respecto del valor basal en la Semana 24 (promedio ajustado‡)	-2.99	-1.03	-2.70	0.32
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado‡) (CI del 95%)	-1.95¶ (-3.56, -0.34)		-3.02¶ (-4.59, -1.46)	
Cambio respecto del valor basal en la SBP en sedestación (mmHg) en la semana 8 en pacientes con una SBP basal $\geq 130$ mmHg (promedio ajustado‡)	-	-	-5.33¶	-1.89

\* LOCF: última observación realizada (antes de la terapia de rescate en el caso de los pacientes rescatados)

† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.

‡ Promedio de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

§ valor  $p < 0.0001$

¶ valor  $p < 0.05$

A la semana 24, en los grupos predefinidos en función de la edad ( $<65$  y  $\geq 65$  años), los pacientes tratados con 10 mg de FORXIGA también mostraron mejoras significativas de las variables coprimarias (HbA1c y beneficio clínico compuesto) frente al placebo en los dos estudios. En estos dos grupos de edad, en los pacientes  $<65$  años tratados con 10 mg de FORXIGA se registró asimismo frente al placebo una reducción significativa del peso corporal total y una disminución significativa de la presión arterial sistólica en sedestación. Estos efectos se mantuvieron hasta la semana 52 y a la semana 104.

El perfil de seguridad de FORXIGA en estos estudios fue concordante con aquel del FORXIGA en la población general de los estudios clínicos a lo largo de 104 semanas de tratamiento (véase la sección 4.8).

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
***Uso en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal***
**Pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR  $\geq$ 60 a  $<$ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

En el programa de estudios clínicos más de 3000 pacientes con insuficiencia renal leve fueron tratados con dapagliflozina. Se determinó la eficacia en un análisis combinado de 9 estudios clínicos conformado por 2226 pacientes con insuficiencia renal leve. El cambio promedio respecto del valor basal en la hemoglobina A1c (HbA1c) y el cambio promedio de la HbA1c corregido con placebo a las 24 semanas fue de -1,03 % y -0,54 %, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n=562). El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve es similar a aquel observado en la población general.

**Pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR  $\geq$ 45 a  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

La eficacia glicémica y seguridad de FORXIGA se evaluaron en dos estudios específicos de pacientes con insuficiencia renal moderada y en dos análisis de subgrupos de estudios clínicos agrupados.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, un total de 321 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y eGFR  $\geq$ 45 a  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (subgrupo de insuficiencia renal moderada CKD 3A), con un control glicémico inadecuado con el régimen de tratamiento actual, se trataron con FORXIGA 10 mg o con placebo. En la Semana 24, FORXIGA 10 mg (n=159) proporcionó mejorías significativas en HbA1c, FPG, Peso corporal y SBP en comparación con el placebo (n=161) (Tabla 14). El cambio promedio respecto del valor inicial en HbA1c y el cambio promedio corregido con placebo en la HbA1c fue -0,37% y -0,34%, respectivamente. El cambio promedio respecto del valor basal en la FPG y el valor promedio corregido por placebo de FPG fue de -21,46 mg/dl y -16,59 mg/dl, respectivamente. La reducción promedio del peso corporal (porcentaje) y la reducción promedio corregida por placebo del peso corporal fue de -3,42% y -1,43%, respectivamente. La reducción promedio en la presión arterial sistólica (SBP) en sedestación y la reducción promedio corregida por placebo en la SBP fue de -4,8 mmHg y -3,1 mmHg, respectivamente.

**Tabla 4                      Resultados a la Semana 24 en un estudio controlado con placebo de tratamiento con FORXIGA en pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada (Clase 3A, eGFR  $\geq$ 45 a  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg N=159</b>	<b>Placebo N=161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (promedio)	8,35	8,03
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado*)	-0,37§	-0,03
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado*) (IC del 95%)	-0,34§ (-0,53, -0,15)	
<b>FPG (mg/dl)</b>		
Basal (promedio)	183,04	173,28
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado*)	-21,46§	-4,87

60

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018  
Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>FORXIGA 10 mg N=159</b>	<b>Placebo N=161</b>
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado*) (IC del 95%)	-16,59§ (-26,73, -6,45)	
<b>Peso corporal (porcentaje)</b>		
Basal (promedio)	92,51	88,30
% de Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado*)	-3,42§	-2,02
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado*) (IC del 95%)	-1,43§ (-2,15, -0,69)	
<b>Presión arterial sistólica en sedestación (mmHg)</b>		
Basal (promedio)	135,7	135,0
Cambio respecto del valor basal (promedio ajustado*)	-4,8¶	-1,7
Diferencia respecto del placebo (promedio ajustado*) (IC del 95%)	-3,1¶ (-6,3, 0,0)	

\* Promedio de mínimos cuadrados ajustado por el valor basal.

§ valor p <0,001.

¶ valor p <0,05.

El perfil de seguridad de la dapagliflozina en el estudio fue concordante con aquel observado en la población general de pacientes con diabetes tipo 2. La eGFR promedio disminuyó durante el período de tratamiento en el grupo con dapagliflozina y posteriormente se mantuvo estable durante el período de tratamiento de 24 semanas (FORXIGA: -3,39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y placebo: -0,90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). A las 3 semanas después de terminada la administración de FORXIGA, el cambio promedio respecto del valor basal en la eGRF en el grupo con dapagliflozina fue similar al cambio promedio en el grupo con placebo (FORXIGA: 0,57 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y placebo: -0,04 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada se determinó en un análisis combinado de 9 estudios clínicos (366 pacientes, 87% con una eGRF  $\geq 45$  a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); este grupo no incluyó los dos estudios específicos de pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada. El cambio promedio respecto del valor basal en la HbA1c y el cambio promedio corregido por placebo en la HbA1c a las 24 semanas fue -0,87% y -0,39%, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n=85).

La seguridad en pacientes con insuficiencia renal moderada se determinó en un análisis combinado de 12 estudios clínicos (384 pacientes, 88% con una eGRF  $\geq 45$  a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); este grupo no incluyó los dos estudios específicos de pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada. En la Semana 24, la seguridad era similar a aquella observada en el programa total de estudios clínicos, excepto por una mayor proporción de pacientes que reportaron al menos 1 evento relacionado con insuficiencia o falla renal (7,9% con FORXIGA 10 mg versus 5,6% con placebo). De estos eventos, el aumento de la creatinina sérica fue aquel reportado con mayor frecuencia (6,7% con FORXIGA 10 mg

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

versus 2,8% con placebo). Los aumentos del valor promedio de hormona paratiroidea (PTH) y fósforo sérico observados con FORXIGA en el programa total de estudios clínicos también se vieron en el análisis combinado. En el grupo combinado a corto plazo más a largo plazo hasta las 102 semanas, el perfil de seguridad se mantuvo similar.

La eficacia y seguridad de FORXIGA también se determinó en un estudio de 252 pacientes diabéticos con una eGRF  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (subgrupo CKD 3<sup>a</sup> y CKD 3 B de insuficiencia renal moderada). El tratamiento con FORXIGA no mostró un cambio corregido por placebo significativo en la HbA1c en la población general del estudio (CKD 3A y CKD 3B combinados) a las 24 semanas. En un análisis adicional del subgrupo CKD 3A, FORXIGA 10 mg (n=32) proporcionó un cambio promedio corregido por placebo en la HbA1c a las 24 semanas de -0,33%. En la Semana 52, FORXIGA se asoció con cambios respecto del valor basal en la eGFR promedio (FORXIGA 10 mg: -4,46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y placebo: -2,58 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En la Semana 104, estos cambios se mantuvieron (eGFR: FORXIGA 10 mg -3,50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y placebo -2,38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Con FORXIGA 10 mg, esta reducción en la eGRF se hizo evidente en la Semana 1 y permaneció estable hasta la Semana 104, mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron una lenta y continua disminución hasta la Semana 52 que se estabilizó hasta la Semana 104. En la Semana 52 y persistiendo hasta la Semana 104 se observaron mayores incrementos en la PTH promedio y fósforo sérico en este estudio con FORXIGA 10mg comparado con placebo, donde los valores basales de estos analitos eran más altos. Alzas de potasio de  $\geq 6$  mEq/l fueron más frecuentes en pacientes tratados con placebo (12,0%) que en aquellos tratados con FORXIGA 5 mg y 10 mg (4,8% para ambos grupos) durante el período acumulado de tratamiento de 104 semanas. La proporción de pacientes discontinuados debido a un alza de potasio, ajustada para el potasio basal, fue mayor en el grupo con placebo (14,3%) que para los grupos con FORXIGA (6,9% y 6,7% para los grupos con 5 mg y 10 mg, respectivamente). En total hubo 13 pacientes con un evento adverso de fractura ósea reportado en este estudio hasta la Semana 104, de los cuales 8 se presentaron en el grupo con FORXIGA 10 mg, 5 ocurrieron en el grupo con FORXIGA 5 mg y ninguno se produjo en el grupo con placebo. Ocho de estas 13 fracturas ocurrieron en pacientes que tenían una eGRF entre 30 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 10 de las 13 fracturas se reportaron dentro de las primeras 52 semanas. No se apreció un patrón evidente respecto del lugar de la fractura. No se observó ningún desequilibrio en las fracturas óseas en el análisis de seguridad de los datos combinados de los 12 estudios y no se reportaron fracturas óseas en el estudio específico de pacientes con una eGRF  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD 3A).

*Uso en pacientes mayores con diabetes tipo 2*

Un total de 2403 (26%) de 9339 pacientes tratados con diabetes mellitus tipo 2 tenían 65 años o más y 327 (3,5%) pacientes tenían 75 años o más en un grupo de 21 estudios clínicos controlados, doble ciego, de FORXIGA que evaluaban la seguridad y eficacia de FORXIGA para mejorar el control glucémico. Después de controlar el nivel de función renal (eGFR), no hubo pruebas concluyentes que sugirieran que la edad es un factor independiente que afecta la eficacia. En general, la proporción de pacientes que informó eventos adversos fue constante entre aquellos pacientes  $\geq 65$  y  $< 65$  años de edad.

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

**5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS****Absorción**

Después de la administración oral, la dapagliflozina se absorbió bien y rápidamente, por lo que puede administrarse con o sin alimentos. En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina ( $C_{max}$ ) se alcanzan en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas. Los valores de  $C_{max}$  y AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) aumentaron proporcionalmente al incremento de la dosis de dapagliflozina. La biodisponibilidad oral absoluta de la dapagliflozina es del 78% tras la administración de una dosis de 10 mg. El consumo de alimentos tuvo un efecto relativamente limitado en la farmacocinética de la dapagliflozina en voluntarios sanos. La administración de la dapagliflozina junto con una comida con un alto contenido de lípidos redujo la  $C_{max}$  hasta un 50% y prolongó el  $T_{max}$  aproximadamente 1 hora, sin modificar el AUC con respecto a la administración en ayunas. Se considera que estos cambios carecen de importancia clínica.

**Distribución**

La dapagliflozina se une aproximadamente un 91% a las proteínas. La unión a las proteínas no es afectada por distintos estados patológicos (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática).

**Metabolismo**

La dapagliflozina es un glucósido unido a carbono (C), lo cual significa que la aglicona se une a la glucosa por un enlace carbono-carbono que le confiere una gran estabilidad en presencia de enzimas glucosidasas. La vida media terminal plasmática ( $t_{1/2}$ ) de la dapagliflozina fue, en promedio, de 12.9 horas tras una dosis oral única de FORXIGA de 10 mg en voluntarios sanos. La dapagliflozina se metaboliza ampliamente, principalmente para producir 3-O-glucurónido de dapagliflozina, que es un metabolito inactivo. El 3-O-glucurónido de dapagliflozina representa el 61% de una dosis de 50 mg de [ $^{14}$ C]-dapagliflozina y fue el principal componente relacionado con el fármaco en el plasma humano, representando el 42% (basándose en el AUC<sub>[0-12 horas]</sub>) de la radiactividad total recuperada en el plasma, es decir, un porcentaje similar a la contribución del fármaco original (39%). Basándose en el AUC, ningún otro metabolito representa más del 5% de la radiactividad total en el plasma. Ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen a los efectos reductores de la glucosa. La formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina es mediada por la enzima UGT1A9 presente en el hígado y los riñones, y el metabolismo mediado por el CYP es una ruta menor de depuración en los seres humanos.

**Eliminación**

La dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan básicamente por excreción urinaria, mientras que menos del 2% se elimina en forma de dapagliflozina inalterada. Después de la administración de 50 mg de [ $^{14}$ C]-dapagliflozina, se recupera el 96% de la dosis: el 75% en la orina y el 21% en las heces. En las heces, alrededor del 15% de la dosis se excreta en forma del fármaco original.

**Poblaciones especiales**

No se recomienda ajustar la dosis en función de los resultados de los análisis farmacocinéticos en caso de insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve, moderada y severa ni en función de la edad, el sexo, la raza o el peso corporal.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
***Insuficiencia renal***

En el estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o severa (determinada por la depuración de iohexol) presentaron exposiciones sistémicas medias a la dapagliflozina un 32%, un 60% y un 87% mayores, respectivamente, que los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal. Con la dosis de 20 mg de dapagliflozina una vez al día, la mayor exposición sistémica a la dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal no condujo a un aumento correspondiente de la depuración renal de glucosa ni de la excreción de glucosa en 24 horas. La depuración renal de glucosa y la excreción de glucosa en 24 horas fueron menores en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa con respecto a los pacientes con una función renal normal o con insuficiencia leve. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado estacionario dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una función renal normal o con insuficiencia renal leve, moderada o severa excretaron cantidades de 85, 52, 18 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. No se encontraron diferencias en cuanto a la unión de la dapagliflozina a proteínas entre los pacientes con insuficiencia renal comparado con sujetos sanos. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis en la exposición a la dapagliflozina.

***Insuficiencia hepática***

Para conocer recomendaciones de administración en el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, véase la sección 4.2. Se llevó a cabo un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 10 mg de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (clases A, B y C de la escala de Child-Pugh, respectivamente) y en controles sanos equivalentes, con el fin de comparar las características farmacocinéticas de la dapagliflozina entre estas poblaciones. No se encontraron diferencias en cuanto a la unión de la dapagliflozina a proteínas entre los pacientes con insuficiencia hepática y los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, los valores promedio de  $C_{max}$  y AUC de la dapagliflozina aumentaron hasta un 12% y un 36%, respectivamente, frente a los de controles sanos equivalentes. Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica por lo que no se propone ningún ajuste específico de la dosis en estas poblaciones con respecto a la dosis usual propuesta de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de la escala de Child-Pugh), los valores promedio de  $C_{max}$  y AUC de la dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos equivalentes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática severa. No obstante, es preciso evaluar individualmente la relación beneficio-riesgo de la dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática severa dado que no se han investigado específicamente su seguridad y su eficacia en esta población.

***Edad***

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina en función de la edad con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día. El efecto de la edad (jóvenes:  $\geq 18$  y  $< 40$  años [ $n = 105$ ], ancianos:  $\geq 65$  años [ $n = 224$ ]) se evaluó como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional mediante una comparación con pacientes de  $\geq 40$  y  $< 65$  años, utilizando los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes). Se estimó que la exposición sistémica promedio a la dapagliflozina (AUC) en pacientes jóvenes era un 10.4% menor que en el grupo de referencia (IC del 90%: [87.9%; 92.2%]) y un 25% mayor en los pacientes de edad avanzada que en el grupo de referencia (IC del 90%: [123%; 129%]). Se considera que estas diferencias de exposición sistémica carecen de importancia clínica.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

***Niños y adolescentes***

No se ha investigado la farmacocinética en la población pediátrica y adolescente.

***Género***

No se recomienda un ajuste de la dosis basado en el género para la dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. Se evaluó el género como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes. Se calculó que el AUC<sub>ss</sub> promedio de la dapagliflozina en mujeres (n=619) fue un 22% mayor que en los varones (n=634) (IC del 90%: [117,124]).

***Raza***

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función de la raza del paciente. La raza (blanca, negra o asiática) se evaluó como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes. Las diferencias de exposición sistémica fueron reducidas entre las distintas razas. Con respecto a los sujetos de raza blanca (n=1147), los sujetos asiáticos (n=47) no mostraron ninguna diferencia en cuanto a la exposición sistémica promedio a dapagliflozina (IC del 90%: [3.7% inferior, 1% superior]). Con respecto a los sujetos de raza blanca, los de raza negra (n=43) presentaron una exposición sistémica promedio a dapagliflozina un 4.9% menor (IC del 90%: [7.7% menor, 3.7% menor]).

***Peso corporal***

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función del peso corporal del paciente.

En un análisis farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes, se estimó que la exposición sistémica en sujetos de peso elevado ( $\geq 120$  kg; n = 91) representaba el 78.3% (IC del 90%: [78.2%; 83.2%]) de los valores obtenidos en sujetos de referencia con un peso de 75 a 100 kg. Se considera que esta diferencia es pequeña; en consecuencia, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en los pacientes con diabetes tipo 2 y un peso corporal  $\geq 120$  kg.

Los sujetos de bajo peso ( $< 50$  kg) no estaban bien representados en los estudios realizados en sujetos sanos y pacientes en el análisis farmacocinético poblacional. En consecuencia, se simuló las exposiciones sistémicas a la dapagliflozina usando una gran cantidad de sujetos. La exposición sistémica media simulada a la dapagliflozina en sujetos de bajo peso fue un 29% mayor que en el grupo de referencia. Se considera que esta diferencia es pequeña por lo que, en vista de estos resultados, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un bajo peso corporal ( $< 50$  kg).

**5.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad**

La dapagliflozina no indujo tumores en ratones ni ratas a ninguna de las dosis evaluadas en estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las dosis orales administradas a los ratones fueron de 5, 15 y

65

*Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.*

*Documento preparado en base a CDS 07 DE DICIEMBRE DE 2018  
Aprobación ISP Res. RW N° 12586/20 (20-may-2020)*



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**

40 mg/kg/día en los machos y de 2, 10 y 20 mg/kg/día en las hembras, mientras que las dosis orales administradas a las ratas fueron de 0.5, 2 y 10 mg/kg/día tanto en los machos como en las hembras. Las dosis máximas evaluadas en ratones fueron equivalentes a una exposición (AUC) de 72 veces (machos) y 105 veces (hembras) el AUC humana correspondiente a la MRHD de 10 mg al día. En ratas, las exposiciones fueron de aproximadamente 131 veces (machos) y 186 veces (hembras) el AUC humana correspondiente a la MRHD.

La dapagliflozina dio resultados negativos en el ensayo de mutagénesis de Ames, pero resultados positivos en un ensayo *in vitro* de clastogénesis, aunque solamente en presencia del sistema de activación metabólica S9 y con concentraciones  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ . Cabe notar que la dapagliflozina fue negativa en cuanto a clastogenicidad *in vivo* en una serie de ensayos que evaluaron la formación de micronúcleos o la reparación del ADN en ratas sujetas a una exposición  $> 2100$  veces la exposición humana correspondiente a la MRHD. Tales ensayos, junto con la ausencia de hallazgos tumorales en los estudios sobre el poder cancerígeno en ratas y ratones, demuestran que la dapagliflozina no plantea un riesgo genotóxico para el ser humano.

Los cambios en la transcripción de genes relacionados con dapagliflozina fueron evaluados en riñón, hígado, tejido adiposo y músculo esquelético de ratas Zucker diabéticas obesas (ZFD) tratadas con dapagliflozina una vez al día por 5 semanas. Estos órganos fueron específicamente seleccionados ya que representan órganos objetivos en el tratamiento de la diabetes. No hubo evidencia de que dapagliflozina causara cambios transcripcionales que fueran predictivos de promotores de tumores.

Dapagliflozina y su principal metabolito humano (3-O-glucurónido) no aumentó el crecimiento *in vitro* de seis carcinomas de células transicionales (TCC) de vejiga urinaria humana en líneas celulares a concentraciones  $\geq 100 \times$  Cmax humana a las MRHD. En un estudio de xenoinjerto a un ratón, dapagliflozina administrada diariamente a los ratones desnudos macho y hembra implantados con tumores TCC humanos, no aumentó significativamente el tamaño de los tumores a exposiciones de hasta  $75 \times$  y hasta  $0.9 \times$  exposiciones clínicas en la MRHD para dapagliflozina y su metabolito 3-O-glucurónido respectivamente. Estos estudios proporcionaron evidencia de que dapagliflozina y su principal metabolito humano no aumentan el crecimiento de tumores en la vejiga urinaria.

En un estudio de fenotipos de 15 meses, no hubo pruebas de una diferencia en la sobrevivencia, el peso corporal, los parámetros clínicos patológicos, o los hallazgos histopatológicos observados entre los ratones knockout (KO) para SGLT2 y su contraparte el tipo genéticamente intacto (WT). Los ratones KO SGLT2 tenían glucosuria, a diferencia de los ratones WT. A pesar de presentar glucosuria durante toda la vida no se observó evidencia de alguna alteración de la función renal o cambios proliferativos en los riñones o vejigas urinarias de ratones KO SGLT2. Estos datos sugieren fuertemente que los altos niveles de glucosa en orina no inducen tumores del tracto urinario o aceleran la patología del tracto urinario relacionada con la edad.

En un estudio sobre la fecundidad y el desarrollo embrionario inicial en ratas, se administraron dosis de 15, 75 o 300/210 mg/kg/día de dapagliflozina a los machos (la dosis de 300 mg/kg/día se redujo a 210 mg/kg/día después de 4 días) y dosis de 3, 15 o 75 mg/kg/día a las hembras. La dapagliflozina no tuvo ningún efecto en el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano de los animales, tanto machos como hembras, tratados con cualquiera de las dosis examinadas (exposiciones  $\leq 1708$  y 998 veces la exposición correspondiente a la MRHD en los machos y en las hembras, respectivamente). No obstante, con la dosis de 300/210 mg/kg/día se observaron disminuciones del peso de las vesículas seminales y del epidídimo, disminuciones de los recuentos y de la motilidad de los espermatozoides, además de pequeñas cantidades de espermatozoides morfológicamente anormales.

## FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg

### Teratogénesis y alteraciones del desarrollo temprano

La administración directa de la dapagliflozina a ratas jóvenes lactantes ~~recién destetadas~~ y la exposición indirecta durante la última fase del embarazo y la lactancia (periodo correspondiente al segundo y tercer trimestre de la gestación con respecto a la maduración renal humana) se asocian, cada una, con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares en la progenie.

En un estudio de toxicidad juvenil, donde la dapagliflozina se administró directamente a ratas jóvenes desde el día 21 postnatal (PND) hasta el día 90 PND en dosis de 1, 15 y 75 mg/kg/día, se observaron dilataciones tubulares y de la pelvis renal con todos los niveles de dosis; las exposiciones de las crías a la dosis más baja examinada fueron  $\geq 15\times$  la MRHD. Estos hallazgos se asociaron con aumentos, relacionados con la dosis, del peso renal y aumento macroscópico del riñón observados con todas las dosis. Las dilataciones tubulares y de la pelvis renal observadas en animales jóvenes no se revirtieron completamente dentro del período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y posnatal también se administraron dosis de 1, 15 o 75 mg/kg/día a ratas madres desde el día 6 de la gestación (GD 6) hasta el PND 21 y las crías fueron expuestas indirectamente *in útero* y a través de la lactancia. (Se llevó a cabo un estudio secundario para determinar la exposición a dapagliflozina en leche y crías). Se observó nuevamente un aumento de la incidencia o severidad de la dilatación pélvica renal en la prole adulta de madres tratadas, aunque solo a una dosis de 75 mg/kg/día (asociada con exposiciones maternas y de las crías a dapagliflozina de 1415 veces y 137 veces, respectivamente, los valores en seres humanos con la MRHD). La toxicidad adicional durante el desarrollo estuvo restringida a reducciones relacionadas con la dosis en el peso corporal de las crías, y se observaron solo con dosis  $\geq 15$  mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías que corresponden a  $\geq 29\times$  los valores en seres humanos con la MRHD).

La toxicidad materna se hizo evidente solo con 75 mg/kg/día y se circunscribió a reducciones transitorias del peso corporal y consumo de alimento al comienzo de la administración. El nivel sin efecto adverso (NOAEL) para la toxicidad durante el desarrollo, 1 mg/kg/día, se asocia con un múltiplo de exposición sistémica materna que es aproximadamente 19x el valor en los seres humanos con la MRHD.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, la dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los periodos de organogénesis más importantes de cada especie. En conejos no se observaron efectos tóxicos ni en las madres ni en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas (20, 60 y 180 mg/kg/día); la dosis de 180 mg/kg/día se asoció con una exposición sistémica de aproximadamente 1191 veces la exposición sistémica correspondiente a la DMRH. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratogénicos con dosis de hasta 75 mg/kg/día (1441 veces la DMRH). El tratamiento con dosis  $\geq 150$  mg/kg/día ( $\geq 2344$  veces los valores en seres humanos con la MRHD) produjo efectos tóxicos en la madre y en el desarrollo. La toxicidad materna consistió en mortalidad, signos clínicos adversos y disminuciones del peso corporal y del consumo de alimentos. Los efectos tóxicos en el desarrollo consistieron en un aumento de la mortalidad embriofetal, un aumento de la incidencia de malformaciones y alteraciones esqueléticas fetales, y reducciones del peso corporal de los fetos. Entre las malformaciones incluyeron, una baja incidencia de malformaciones de grandes vasos, costillas y cuerpos vertebrales fusionados, y duplicación de los manubrios y cuerpos esternales. Las variaciones fueron principalmente osificaciones reducidas.



**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg****Toxicología animal**

Se consideró que la mayoría de los efectos observados en los estudios esenciales de toxicidad tras dosis repetidas, tanto en ratas como en perros, fueron secundarios a los aumentos, mediados farmacológicamente, de la glucosa urinaria e incluyeron disminuciones y/o aumentos del peso corporal, aumentos del consumo de alimentos y aumentos del volumen de orina debidos a la diuresis osmótica. La dapagliflozina fue bien tolerada tras la administración oral a ratas durante un periodo de hasta 6 meses, usando dosis  $\leq 25$  mg/kg/día ( $\geq 346$  veces la exposición humana correspondiente a la DMRH), y en perros durante un periodo de hasta 12 meses con dosis  $\leq 120$  mg/kg/día ( $\geq 3200$  veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). Además, los estudios realizados con dosis únicas de dapagliflozina indicaron que, en los estudios de toxicidad en ratas y perros, el metabolito 3-O-glucuronido de dapagliflozina se habría formado con niveles de exposición (AUC) superiores o aproximadamente iguales a la exposición prevista 3-O-glucuronido de dapagliflozina tras la administración de dapagliflozina a la DMRH. En ratas, el hallazgo de toxicología preclínica más importante fue un aumento de la mineralización tisular y ósea trabecular asociada con un aumento del calcio sérico), que se observó únicamente con grados de exposición elevados ( $\geq 2100$  veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). A pesar de exposiciones  $\geq 3200$  veces la exposición humana correspondiente a la DMRH, no se identificaron efectos tóxicos en el estudio de 12 meses de duración en perros no se identificaron toxicidades órgano-específicas limitantes de la dosis.

**6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS****6.1. Lista de excipientes**

Cada comprimido recubierto de FORXIGA contiene 5 mg o 10 mg de dapagliflozina y los siguientes componentes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Además, la película de recubrimiento contiene los siguientes componentes inactivos: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco y óxido de hierro amarillo.

**6.2. Incompatibilidades**

No procede.

**6.3. Vida útil**

Véase la fecha de caducidad en envase externo

**6.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a no más de 30°C

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Véase información indicada en la caja externa.

**FORXIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg**
**6.6. Instrucciones especiales de uso, manipulación y desecho**

Ninguna instrucción especial. Todo el producto no utilizado y el material sobrante deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.

**7. BIBLIOGRAFÍA**

1	SIRC-29-Oct-2018-01, SIRC-19-Nov-2018-01, SIRC-19-Nov-2018-02
2	30-Month Update for Dapagliflozin. Document Control No. 930069053. Doc ID-002325672.
3	SIRC-associated Clinical Overview 2018. Core Data Sheet Review. Doc ID-003953397.
4	Clinical Overview 2.5 Dapagliflozin for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. Doc ID-003658734.
5	Clinical Overview 2015. Forxiga (dapagliflozin) and Xigduo (dapagliflozin+metformin) Clinical Overview on Diabetic Ketoacidosis. Doc ID-003029013.
6	SIRC-associated Clinical Overview 2018. Ketoacidosis. Doc ID-003941338.
7	SIRC-associated Clinical Overview 2018. Urosepsis Pyelonephritis. Doc ID-003952876.
8	Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors or Established Cardiovascular Disease. Doc ID-003795422 (US), Doc ID-003956093 (EU).
9	Summary of Clinical Safety. 2.7.4 Dapagliflozin for the Treatment of Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. Doc ID-003658740.
10	Clinical Overview on Hypersensitivity (Doc ID-003219017) and Appendix A (Doc ID-003243096) for Dapagliflozin, Dapagliflozin plus Metformin, May 2016.
11	Final Clinical Study Report for Study MB102129 TITLE OF STUDY: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with Metformin compared to Therapy with Placebo added to Saxagliptin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Saxagliptin, DCN9300085467. Doc ID-002354575.
12	MB102129 Final Short-term + Long-term Clinical Study Report. Doc ID-002928852
13	Study D1693C00001 Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (DECLARE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect o Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, or Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. Doc ID-003629953
14	Summary of Clinical Efficacy 2018. 2.7.3 Dapagliflozin Effect on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with and without Established Cardiovascular Disease. Doc ID-003795414.
15	2.7.4 Summary of Clinical Safety - DECLARE – Appendix. Doc ID-003957694.
16	Study D1690C00024 A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Glycaemic Efficacy and Renal Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (CKD 3A) Who Have Inadequate Glycaemic Control. Doc ID-003803954.
17	Clinical Overview. 2.5. Dapagliflozin in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (CKD Stage 3A), 2018. Doc ID-003683294.