



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-43789806-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-43789806-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FORXIGA / DAPAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO); COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO), aprobada por Certificado N° 57.249.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FORXIGA / DAPAGLIFLOZINA, el nuevo proyecto de prospecto obrante

en el documento IF-2019-53184781-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-53184552-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.249, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-43789806-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.25 12:39:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.25 12:39:23 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

Forxiga®
Dapagliflozina 5 mg y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Forxiga® y para qué se utiliza

Forxiga® contiene el principio activo dapagliflozina, que pertenece a la clase de medicamentos denominados "antidiabéticos orales".

- Se trata de medicamentos que se toman por vía oral para tratar la diabetes.
 - Su modo de acción consiste en reducir la cantidad de azúcar (glucosa) en la sangre.
- Forxiga®** se emplea para tratar un tipo de diabetes denominado "diabetes mellitus tipo 2" en pacientes adultos (18 años o más). La "diabetes mellitus tipo 2" es el tipo de diabetes que normalmente aparece cuando se es mayor. En esta afección, el páncreas ya no fabrica suficiente insulina, o bien, el organismo ya no es capaz de utilizar adecuadamente la insulina que produce, lo que provoca hiperglucemia (concentración elevada de azúcar en la sangre). **Forxiga®** elimina el exceso de azúcar en la sangre a través de la orina.
- **Forxiga®** se emplea cuando no se ha logrado controlar la diabetes con otros antidiabéticos, junto con dieta y ejercicio.
 - Su médico podría recetarle una monoterapia con **Forxiga®** si es intolerante a la metformina, o bien, recetarle **Forxiga®** junto con otros antidiabéticos administrados por vía oral o con insulina inyectable.

Es importante seguir acatando las recomendaciones de su médico en materia de dieta y ejercicio.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Forxiga®

No tome Forxiga®:

- Si es alérgico a la dapagliflozina o a cualquier otro componente de este medicamento (incluidos en la sección 6: *Contenido del envase e información adicional*).

Advertencias y precauciones

En los siguientes casos, consulte a su médico antes de tomar **Forxiga®** y durante el tratamiento:

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT
Farm. María Mercedes Aloise
C.P. 16123
M.N. 16793
AstraZeneca S.A.
Página 1 de 6

- Si padece "diabetes tipo 1", un tipo de diabetes que suele aparecer en personas jóvenes cuyo organismo no produce insulina.
- Si experimenta una pérdida de peso rápida, si tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte inmediatamente con un médico o con el hospital más cercano. Estos síntomas pueden ser señal de "cetoacidosis diabética", un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas de la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- Si tiene algún trastorno renal, en cuyo caso su médico podría recetarle otro medicamento.
- Si tiene algún trastorno hepático, en cuyo caso su médico podría recetarle una dosis inicial más baja.
- Si tiene antecedentes de una enfermedad cardíaca grave o si ha tenido un accidente cerebrovascular.
- Si toma medicamentos para el tratamiento de la hipertensión (antihipertensivos, que reducen la presión arterial) y si tiene antecedentes de hipotensión (presión arterial baja). El apartado **Otros medicamentos y Forxiga®** contiene información adicional al respecto.
- Si presenta concentraciones tan elevadas de glucosa en la sangre que podría deshidratarse (pérdida de cantidades excesivas de líquidos). Los posibles signos de deshidratación se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*. Ante cualquiera de estos signos, informe a su médico antes de comenzar a tomar **Forxiga®**.
- Si tiene o desarrolla náuseas, vómito o fiebre o si no puede comer o beber, ya que estos estados podrían provocar deshidratación. Su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Forxiga®** hasta que se recupere para evitar una deshidratación.
- Si es propenso a contraer infecciones urinarias.
- Si es mayor de 75 años, en cuyo caso no debe comenzar a tomar **Forxiga®**.
- Si está tomando otro antidiabético que contenga "pioglitazona", en cuyo caso no debe comenzar a tomar **Forxiga®**.
- Si sus análisis revelan un aumento de la cantidad de glóbulos rojos en la sangre.
- Si cumple alguno de los criterios anteriores (o si tiene cualquier duda), consulte a su médico antes de tomar **Forxiga®**.
- Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y siga cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional de la salud.

Función renal

Es preciso verificar la función renal antes de comenzar a tomar este medicamento y vigilarla durante todo el tratamiento.

Excreción de glucosa en la orina

Debido al modo de acción de **Forxiga®**, los análisis de azúcar en la orina darán resultados positivos mientras tome este medicamento.

Niños y adolescentes

No se recomienda **Forxiga®** en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en esta población.

IF-2018-44022630-APN/DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica
M.N. 10733
S.A.

Página 2 de 6

Otros medicamentos y Forxiga®

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, si los ha tomado recientemente o si prevé tomarlos.

En particular, informe a su médico:

- Si está tomando diuréticos (medicamentos que favorecen la eliminación de agua del organismo), en cuyo caso su médico podría pedirle que suspenda el tratamiento con **Forxiga®**. Los posibles signos de pérdida excesiva de líquidos se enumeran al principio de la sección 4: *Posibles efectos adversos*.
- Si está tomando otros hipoglucemiantes (medicamentos que reducen la cantidad de azúcar en la sangre), como por ejemplo insulina o una "sulfonilurea". Su médico podría reducir la dosis de tales medicamentos para evitar episodios de hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si está amamantando si piensa que podría estar embarazada o si planea tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si queda embarazada, deberá suspender el tratamiento puesto que no se recomienda durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Hable con su médico sobre la mejor forma de controlar la glucemia durante el embarazo.

Si desea amamantar o está amamantando, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. No debe tomar **Forxiga®** si está amamantando. No se sabe si este medicamento pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Forxiga® no altera, o sólo de manera insignificante, la capacidad para conducir y usar máquinas. Si toma este medicamento junto con insulina o con otros fármacos denominados sulfonilureas, podría sufrir episodios de hipoglucemia que pueden dar lugar a síntomas como temblor, sudación y cambios de la visión y afectar su capacidad para conducir y usar máquinas. No conduzca y no use herramientas ni máquinas si se siente mareado después de haber tomado **Forxiga®**.

Forxiga® contiene lactosa

Forxiga® contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha diagnosticado una intolerancia a ciertos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Forxiga®

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Forxiga®** indicadas por su médico. Si tiene dudas, consulte a su médico.

Cuánto tomar

- La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg cada día.
- Si tiene algún trastorno hepático, su médico podría recetarle una dosis inicial de 5 mg.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para su caso particular.

Cómo tomar el medicamento

- Ingiera el comprimido entero con medio vaso de agua.
- Puede tomar el comprimido con alimentos o sin ellos.
- Puede tomar el comprimido a cualquier hora del día. Sin embargo, procure hacerlo a la misma hora cada día. Esto le evitará olvidarlo.

Su médico podría recetarle **Forxiga®** junto con otros medicamentos (antidiabéticos orales o insulina inyectable) para reducir la cantidad de azúcar en la sangre. Recuerde tomar estos otros medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico. Esto le ayudará a obtener resultados óptimos.

IF-2018-44022630-APN-DGAF/ANMAT

Página 3 de 6

Dieta y ejercicio

Para controlar la diabetes, deberá continuar su dieta y su programa de ejercicio aunque esté tomando este medicamento. Por lo tanto, es importante seguir las recomendaciones de su médico en materia de dieta y ejercicio. En particular, si sigue una dieta de control de peso para diabéticos, continúe haciéndolo durante el tratamiento con **Forxiga**[®].

Si toma más Forxiga[®] del que debiera

Si toma más comprimidos **Forxiga**[®] de los que debiera, consulte inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve el envase del medicamento consigo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Forxiga[®]

La conducta a seguir depende del tiempo que falte para la próxima dosis.

- Si faltan 12 horas o más para la próxima dosis, tome la dosis de **Forxiga**[®] tan pronto como se dé cuenta de haberla olvidado. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si faltan menos de 12 horas para la próxima dosis, omita la dosis olvidada y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No debe tomar una dosis doble de **Forxiga**[®] para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Forxiga[®]

No interrumpa el tratamiento con **Forxiga**[®] sin antes consultar a su médico. Sin el tratamiento, podría aumentar su concentración de azúcar en la sangre.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **Forxiga**[®] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Interrumpa el tratamiento con Forxiga[®] y consulte a un médico cuanto antes; si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Pérdida de cantidades excesivas de líquidos del organismo (deshidratación), que es un efecto poco frecuente.

Los signos de deshidratación son:

- boca muy seca o pegajosa, sed intensa
- somnolencia o cansancio
- producción de muy poca orina o ninguna
- taquicardia (latidos cardíacos rápidos)

- Infección urinaria, que es un efecto adverso frecuente.

Los signos de una infección urinaria grave son:

- fiebre y/o escalofríos
- ardor al orinar
- dolor de espalda o en un costado

Aunque se trata de un efecto poco frecuente, si observa la presencia de sangre en la orina, informe inmediatamente a su médico.

Consulte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Ca-Directora Toxicología
N.º 18.757
Página 4 de 6

Los signos de cetoacidosis diabética son (ver también el apartado *Advertencias y precauciones* de la sección 2):

- Aumento de los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre
- Pérdida de peso rápida
- Náuseas o vómitos
- Dolor de estómago
- Sed excesiva
- Respiración rápida y profunda
- Confusión
- Somnolencia y cansancio poco habitual
- Olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en la boca, olor diferente en su orina o sudor.

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Su médico debe decidir si interrumpe de forma temporal o permanente su tratamiento con **Forxiga®**

Consulte a su médico lo antes posible si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

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

- Hipoglucemia (bajas concentraciones de azúcar en la sangre) al tomar este medicamento junto con una sulfonilurea o con insulina.

Los signos de hipoglucemia son:

- temblor, sudación, ansiedad intensa, taquicardia
- hambre, dolor de cabeza, cambios de la visión
- cambios de humor o confusión

Su médico le indicará cómo tratar la hipoglucemia y lo que debe hacer ante la aparición de cualquiera de los signos anteriores.

Otros efectos adversos durante el tratamiento con Forxiga®:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones genitales (micosis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picazón y flujo u olor anormal)
- dolor de espalda
- orina más abundante de lo habitual o aumento de la frecuencia de micción
- cambios de la cantidad de colesterol o lípidos en la sangre (según los resultados de análisis)
- cambios de la cantidad de glóbulos rojos en la sangre (según los resultados de análisis)
- mareos
- erupción

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

- sed
- estreñimiento
- necesidad de levantarse en la noche para orinar
- sequedad de boca
- disminución del peso
- cambios de los resultados de análisis de laboratorio (por ejemplo, creatinina o urea)
- disminución de la función renal

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

IF-2018-44022630-APN-DGA-ANMAT

Co-Directora Ejecutiva
M. C. 16/10/18
Página 5 de 6

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Forxiga®

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el blíster o la caja de cartón.
- Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Forxiga®

- El principio activo de **Forxiga®** es la dapagliflozina.
Cada comprimido recubierto (comprimido) **Forxiga®** de 5 mg contiene una cantidad de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
Cada comprimido recubierto (comprimido) **Forxiga®** de 10 mg contiene una cantidad de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa anhidra (véase la sección 2 - **Forxiga®** contiene lactosa), crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio.
 - película de recubrimiento: Opadry II Amarillo (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo).

Aspecto de Forxiga® y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos **Forxiga®** de 5 mg son amarillos, redondos, de 0.7 cm de diámetro, y llevan la marca "5" grabada en una cara y "1427" en la otra.
- Los comprimidos recubiertos **Forxiga®** de 10 mg son amarillos, romboides, de aproximadamente 1.1 cm x 0.8 cm (en diagonal) y llevan la marca "10" grabada en una cara y "1428" en la otra.

Presentaciones de Forxiga®: Los comprimidos **Forxiga®** de 5 mg y 10 mg se presentan en blísteres de aluminio con calendario no precortados de 14, 28 o 98 comprimidos o en blísteres precortados por unidad de 30 y 90 comprimidos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.249. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Forxiga® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

IF-2018-44022630-APN-DCA#ANMAT

Co-Directora Técnica
M.N. 16.753
Página 6 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43789806-APN-DGA#ANMAT INFORMACION PACIENTE producto FORXIGA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 11:59:36 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 11:59:39 -0300'

**IIIIsaaQAQPROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Forxiga®
Dapagliflozina 5 mg y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Forxiga® 5 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Crospovidona; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Opadry II Amarillo^a.

Cada comprimido recubierto de Forxiga® 10 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Crospovidona; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Opadry II Amarillo^a.

^a Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).

Código ATC: A10BK01

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Forxiga® está indicado para mejorar el control glucémico en adultos de 18 años o más con diabetes tipo 2:

Monoterapia

En pacientes en los que se considera inadecuado el uso de la metformina debido a problemas de intolerancia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para conseguir un control glucémico adecuado.

Tratamiento adicional

En combinación con otros hipoglucemiantes (incluida la insulina) cuando éstos, junto con una dieta y ejercicio, no son suficientes para conseguir un control glucémico adecuado. (Las secciones *Advertencias y precauciones*, *Interacciones con otros medicamentos* y *otras formas de interacción* y *Propiedades farmacológicas* contienen más información sobre las diferentes combinaciones).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción

La dapagliflozina es un inhibidor extremadamente potente (Ki: 0.55 nM), selectivo y reversible del cotransportador 2 de sodio – glucosa (SGLT2).

El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones, sin que se detecte expresión alguna en más de 70 tejidos diferentes como el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo, la mama, la vejiga y el cerebro. El SGLT2 es el principal transportador responsable de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la circulación. En la diabetes mellitus tipo 2, pese a la presencia de hiperglucemia, continúa la reabsorción de la glucosa filtrada. La dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa desde la administración de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el período de tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Arm. María Mercedes Aloise

Co. Directora Técnica

N.º 16/2018

Página 1 de 21

Novartis S.A.

página 29 de 153

la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la VFG. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. El efecto de la dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos de **Forxiga**[®] se ha observado que la función de las células beta evaluada con el modelo de homeostasis (HOMA) mejora con el tiempo.

La excreción urinaria de glucosa (glucosuria) inducida por la dapagliflozina se acompaña de pérdida calórica y disminución de peso. La inhibición del cotransporte de glucosa y de sodio por parte de la dapagliflozina también se acompaña de diuresis leve y natriuresis transitoria.

La dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la glucosa a los tejidos periféricos, y su efecto en el SGLT2 es muy selectivo, siendo más de 1400 veces mayor que su efecto en el SGLT1, que es el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

Efectos farmacodinámicos

Después de la administración de la dapagliflozina se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes con diabetes tipo 2 excretaron aproximadamente 70 gramos al día de glucosa en la orina (lo que corresponde a 280 kcal/día) durante el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina al día durante 12 semanas. Se comprobó la excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg al día de dapagliflozina durante un período de hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa inducida por la dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumentos del volumen de orina en pacientes con diabetes tipo 2. En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con una dosis de dapagliflozina de 10 mg, tales aumentos del volumen de orina se mantuvieron después de 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml al día. El aumento del volumen de orina se acompañó de un aumento pequeño y transitorio de la natriuresis, sin modificaciones de las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de manera transitoria (entre 3 y 7 días) y se acompañó de una reducción de la concentración sérica de ácido úrico. Después de 24 semanas, las disminuciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fluctuaron entre -48.3 y -18.3 micromoles/litro (entre -0.87 mg/dl y -0.33 mg/dl).

Eficacia y seguridad clínica

Para evaluar la eficacia y la seguridad de **Forxiga**[®], se llevaron a cabo 13 estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego, en los que participaron 6362 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 4273 recibieron la dapagliflozina. Doce estudios incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas, 8 incluyeron extensiones de 24 a 80 semanas (hasta una duración total de 104 semanas), y uno tuvo una duración de 52 semanas con extensiones a largo plazo de 52 y 104 semanas (duración total del estudio 208 semanas). La duración media de la diabetes varió de 1.4 a 16.9 años. El 52% de los pacientes padecían disfunción renal leve y el 11% disfunción renal moderada. El 51% de los pacientes eran varones, el 84% eran de raza blanca, el 9% asiáticos, el 3% de raza negra y el 4% de otros grupos raciales. El 80% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 . Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente e hipertensión.

Control glucémico

Monoterapia

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo y doble ciego de 24 semanas de duración (con un período de extensión adicional) para evaluar la seguridad y la eficacia de la monoterapia con **Forxiga**[®] en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada. El tratamiento con la dapagliflozina una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) frente al placebo (Tabla 1).

Durante el período de extensión, las reducciones de HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (variación media ajustada frente al valor inicial de -0.61% con 10 mg de dapagliflozina y de -0.17% con el placebo).

Tabla 1. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con la dapagliflozina

N ^b	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
	70	75
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.01	7.79
Variación frente al valor inicial ^c	-0.89	-0.23
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.66 ^d	
(IC del 95%)	(-0.96, -0.36)	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron: HbA1c < 7%		
Tras el ajuste en función del valor inicial	50.8 ^s	31.6
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.13	88.77
Variación frente al valor inicial ^c	-3.16	-2.19
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.97	
(IC del 95%)	(-2.20, 0.25)	

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes randomizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el período de tratamiento a corto plazo doble ciego.

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

^d p < 0.0001 frente al placebo.

^s No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar las variables secundarias.

Tratamiento combinado

En un estudio de no inferioridad de 52 semanas controlado con un fármaco de referencia (con períodos de extensión de 52 y 104 semanas), se comparó la adición de **Forxiga**[®] o de una sulfonilurea (glipizida) al tratamiento con metformina en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c > 6.5% y ≤ 10%). Los resultados indicaron que la reducción media de HbA1c entre el inicio del estudio y la semana 52 fue similar con la dapagliflozina y con la glipizida, demostrando así la no inferioridad (Tabla 2). En la semana 104, el variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.32% para dapagliflozina y -0.14% para glipizida. En la semana 208, el variación media ajustada desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0.10% para dapagliflozina y 0.20% para glipizida. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3.5%, 4.3% y 5.0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40.8%, 47.0% y 50.0%, respectivamente). La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio en la semana 104 y en la semana 208 fue de 56.2% y 39.7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50.0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

Tabla 2. Resultados obtenidos después de 52 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de la dapagliflozina o de la glipizida al tratamiento con metformina

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Página 3 de 21

página 31 de 153



Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
Nº	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial ^c	-0.52	-0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina ^c (IC del 95%)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial ^c	-3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina ^c (IC del 95%)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes randomizados y tratados con un valor inicial y al menos 1 valor determinado posteriormente

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial

^d No inferior a la asociación de glipizida + metformina

* p < 0.0001

Con respecto al placebo, la adición de la dapagliflozina a la metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c después de 24 semanas (p < 0.0001; Tablas 3, 4 y 5).

Las reducciones de la HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación (glimepirida e insulina) con datos de 48 semanas (glimepirida) y datos de hasta 104 semanas (insulina). En la semana 48, en adición a sitagliptina (con o sin metformina), el variación media ajustada con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo, fue de -0.30% y 0.38%, respectivamente. En el estudio de adición a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (el variación media ajustada con respecto al valor basal fue del -0.78% con 10 mg de dapagliflozina y 0.02% con placebo). En la semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa), las reducciones en la HbA1c fueron de 0.71% y -0.06% del variación media ajustada desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina con una dosis media de 76 UI/día, en el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10.5 UI/día y 18.3 UI/día desde los valores iniciales (un promedio de 84 y 92 UI/día de dosis media) en la semana 48 y 104, respectivamente. La proporción de pacientes que permanecieron en el estudio para la semana 104 fue de 72.4% para el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y 54.8% para el grupo con placebo.

Tabla 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (método LOCF^a) sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina o sitagliptina (con o sin metformina).

Adición de la dapagliflozina al tratamiento			
Metformina ¹		Inhibidor DPP-4 (sitagliptina) ² ± Metformina ¹	
Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Alois

Co-Directora Técnica

Página 4 de 21

Novartis Zeneca S.A.

página 32 de 153

Nº	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	7.92	8.11	7.90	7.97
Variación frente al valor inicial ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.54*		-0.48*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron HbA1c < 7%				
Tras el ajuste en función del valor inicial	40.6**	25.9		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)				
Variación frente al valor inicial ^c	86.28	87.74	91.02	
Diferencia con respecto al placebo ^c	-2.86	-0.89	-2.14	89.23
(IC del 95%)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

¹ Metformina: ≥ 1500 mg/día; ² Sitagliptina 100 mg/día

^a LOFC: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

^b Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el período de tratamiento a corto plazo doble ciego.

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

* $p < 0.0001$ frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral

** $p < 0.05$ frente a la asociación de placebo + hipoglucemiante oral

Tabla 4. Resultados obtenidos después de 24 semanas en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de dapagliflozina con sulfonilurea (glibeprida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glibeprida ¹)		Sulfonilurea + Metformina ²	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
Nº	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Valor inicial (media)	8.07	8.15	8.08	8.24
Variación frente al valor inicial ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.68*		-0.69*	
(IC del 95%)	(-0.86, -0.51)		(-0.89, -0.49)	
% Pacientes que lograron: HbA1c < 7% (LOFC)^d				

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Alosé

Página 5 de 21

página 33 de 153

M.N. 16.735
AstraZeneca S.A.

Ajustado respecto al valor inicial	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	80.56	80.94	88.57	90.07
Variación frente al valor inicial ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Diferencia con respecto al placebo ^c	-1.54*		-2.07*	
(IC el 95%)	(-2.17, -0.92)		(-2.79, -1.35)	

¹Glimepirida 4 mg/día; ²Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥1500 mg/día mas la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima tolerada, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento.

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

^bColumnas 1 y 2, HbA1c analizada usando la LOCF (ver nota d); Columnas 3 y 4, HbA1c analizada usando el LRM (ver nota e)

^cMedidas de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal

^dLOCF: Última observación considerada (antes del rescate)

^eLRM: análisis longitudinal de medidas repetidas

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

Tabla 5. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF^a) en un estudio controlado con placebo sobre la asociación de dapagliflozina e insulina (sola o combinada con un hipoglucemiante oral)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiante oral ²	Placebo + insulina ± hipoglucemiante oral ²
N^a	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.58	8.46
Variación frente al valor inicial ^c	-0.90	-0.30
Diferencia con respecto al placebo ^c	-0.60*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.63	94.21
Variación frente al valor inicial ^c	-1.67	0.02
Diferencia con respecto al placebo ^c	-1.68*	
(IC el 95%)	(-2.19, -1.18)	
Dosis media diaria de insulina (UI)¹		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
variación frente al valor inicial ^c	-1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo ^c	-6.23*	
(IC del 95%)	(-8.84, -3.63)	

IF-2018-44022630-FA-APN-DGA-#ANMIA-Sc

Co-Dirigente

M. N. 10.753

Página 6 de 21

Porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 10\%$ de la dosis media diaria de insulina (%)

19.7**

11.0

^a LOCF: metodología de la última observación realizada (en o antes de la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, cuando era necesario).

^b Todos los pacientes randomizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el período de tratamiento a corto plazo doble ciego

^c Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial y del tratamiento con un hipoglucemiante oral

* $p < 0.0001$ frente a la asociación de placebo + insulina \pm hipoglucemiante oral

** $p < 0.05$ frente a la asociación de placebo + insulina \pm hipoglucemiante oral

¹ Sólo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta, intermedia y basal) en los pacientes que cumplían los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

² Al inicio del estudio, el 50% de los pacientes recibían insulina sola y el 50% tomaban 1 o 2 hipoglucemiantes orales además de insulina; en este último grupo, el 80% tomaban metformina sola, el 12% una asociación de metformina y una sulfonilurea y el resto otros hipoglucemiantes orales.

Glucemia en ayunas

El tratamiento con 10 mg de dapagliflozina, ya sea en monoterapia o combinada con metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina, produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (de -1.90 a -1.20 mmol/l [de -34.2 a -21.7 mg/dl]) frente al placebo (de -0.33 a 0.21 mmol/l [de -6.0 a 3.3 mg/dl]). Este efecto se observó desde la primera semana de tratamiento y se mantuvo en los estudios que abarcaron períodos de hasta 104 semanas.

Glucosa posprandial

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con la glimepirida produjo, después de 24 semanas, reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial medida 2 horas después de comer, que se mantuvieron hasta la semana 48.

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con la sitagliptina (con o sin metformina) produjo, después de 24 semanas, reducciones en la glucosa posprandial medida 2 horas después de comer, que se mantuvieron hasta la semana 48.

Peso corporal

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas del peso corporal después de 24 semanas ($p < 0.0001$, Tablas 3 y 4). Estos efectos se mantuvieron en estudios a largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2.22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2.14 y -2.88 kg, respectivamente.

Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de no inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con glipizida de -4.65 kg a las 52 semanas ($p < 0.0001$, tabla 2) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5.06 kg y -4.38 kg, respectivamente).

Un estudio de 24 semanas, que se llevó a cabo en 182 pacientes diabéticos y que utilizó la técnica de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) para evaluar la composición corporal, reveló que con el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina + metformina vs placebo + metformina las reducciones del peso corporal, eran a expensas de tejido adiposo en comparación con el tejido magro y pérdida de fluidos.

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica
M.A. 16-253

Página 7 de 21

En un subestudio que utilizó imágenes de resonancia magnética, el tratamiento con la asociación de **Forxiga**[®] y metformina produjo una disminución numérica del tejido adiposo visceral frente al tratamiento con placebo y metformina.

Presión arterial

En un meta-análisis predefinido de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo después de 24 semanas variaciones frente a los valores iniciales de -3.7 mmHg de la presión arterial sistólica y de -1.8 mmHg de la presión arterial diastólica, frente a variaciones respectivas de -0.5 mmHg y -0.5 mmHg en el grupo placebo. Se observaron reducciones similares hasta la semana 104.

En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración, un total de 1062 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente e hipertensión (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA sumado a un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antidiabético habitual, proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3.1 y 4.3 mmHg, respectivamente.

Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de los acontecimientos cardiovasculares ocurridos durante el programa clínico. En dicho programa, el 34.4% de los pacientes tenían al inicio del estudio antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo la hipertensión) mientras que el 67.9% padecían hipertensión. Un comité de evaluación independiente validó los episodios cardiovasculares. El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio (IM) u hospitalización debida a angina inestable. La incidencia de acontecimientos incluidos en el criterio de valoración principal fue del 1.62% por año-paciente en el grupo de la dapagliflozina y del 2.06% por año-paciente en el grupo de comparación. La razón de riesgos entre la dapagliflozina y el placebo o fármaco de referencia fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.07), lo cual indica que, en este análisis, **Forxiga**[®] no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. La razón de riesgos correspondiente a la muerte de origen cardiovascular, IM y accidente vascular cerebral fue de 0.77 (IC del 95%: 0.54, 1.10).

Pacientes con disfunción renal

Insuficiencia renal moderada (VfGe ≥ 30 - < 60 ml/min/1.73 m²)

Además, la eficacia de la dapagliflozina se evaluó por separado en un estudio específico que se llevó a cabo en pacientes diabéticos con disfunción renal moderada (252 pacientes con un valor medio de VfGe de 45 ml/min/1.73 m²). Las variaciones medias de HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial fueron de -0.44% y -0.33% en los grupos tratados con 10 mg de dapagliflozina y con un placebo, respectivamente.

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

En un análisis predefinido de los pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 9.0\%$, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo reducciones estadísticamente significativas de HbA1c después de 24 semanas, tanto en monoterapia (variación media ajustada frente al valor inicial: -2.04% y 0.19% en los grupos tratados con 10 mg de dapagliflozina y con un placebo, respectivamente) como en combinación con la metformina (variación media ajustada frente al valor inicial: -1.32% y -0.53% en el grupo de la dapagliflozina y el grupo placebo, respectivamente).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con la dapagliflozina en uno o varios subconjuntos de la población pediátrica (véase la información sobre el uso pediátrico en la sección *Posología y forma de administración*).

Propiedades farmacocinéticas

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Patm. Unidad de Regulación de Medicamentos
Coordinadora Área
Módulo 753

Página 8 de 21

página 36 de 153

Absorción

Después de su administración oral, la dapagliflozina mostró una absorción buena y rápida. En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina (C_{max}) se alcanzaron en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas. En el estado de equilibrio, las medias geométricas de C_{max} y ABC_t (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente, tras la administración de dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día. La biodisponibilidad oral absoluta de la dapagliflozina es del 78% tras la administración de una dosis de 10 mg. 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 ABC con respecto a la administración en ayunas. Se considera que estos cambios carecen de importancia clínica y que **Forxiga**[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

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

El volumen de distribución medio de la dapagliflozina fue de 118 litros en el estado de equilibrio.

Biotransformación

La dapagliflozina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar básicamente a la formación del metabolito inactivo 3-O-glucurónido de dapagliflozina. Ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes del medicamento. 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 citocromo P 450 (CYP) representa una vía de eliminación poco importante en el ser humano.

Eliminación

La vida media terminal plasmática (t_{1/2}) de la dapagliflozina fue de 12.9 horas en promedio tras la administración de una dosis oral única de 10 mg de dapagliflozina a voluntarios sanos. La depuración sistemática total media de la dapagliflozina administrada por vía intravenosa fue de 207 ml/minuto. La dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan básicamente por excreción urinaria, mientras que menos del 2% se elimina en forma de dapagliflozina intacta. Después de la administración de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó 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 excretó en forma del fármaco original.

Linealidad

La exposición a la dapagliflozina aumentó proporcionalmente a la dosis entre 0.1 y 500 mg, y su farmacocinética no varió en función del tiempo tras la administración diaria durante un período de hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En el estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal leve, moderada o grave (determinada por la depuración plasmática 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. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado de equilibrio dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal o con disfunción renal leve, moderada o grave excretaron 85, 52, 18 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis en la exposición a la dapagliflozina.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B según la escala de Child- Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de la dapagliflozina aumentaron un

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Página 9 de 21

12% y un 36%, respectivamente, frente a los de controles sanos equiparados. Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica. En pacientes con disfunción hepática grave (clase C según la escala de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos equiparados.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La edad en sí, hasta los 70 años, no produce un aumento de importancia clínica de la exposición. No obstante, es probable que aumente la exposición debido a la disminución de la función renal asociada con la edad. No se dispone de datos suficientes para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes mayores de 70 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de la dapagliflozina en la población pediátrica.

Sexo

Se estima que el ABC_{ss} media de la dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en varones.

Raza

No existen diferencias de exposición que revistan alguna importancia clínica entre pacientes de raza blanca, de raza negra o asiáticos.

Peso corporal

Se determinó que la exposición a la dapagliflozina disminuye en los pacientes con un mayor peso corporal. Por consiguiente, los pacientes de bajo peso pueden mostrar una exposición un poco mayor y los pacientes de mayor peso una pequeña disminución de la exposición. Sin embargo, se considera que estas diferencias de exposición carecen de importancia clínica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y fecundidad, no revelan ningún riesgo especial para el ser humano. La dapagliflozina no produjo tumores ni en ratones ni en ratas con ninguna de las dosis examinadas en los estudios de 2 años de duración sobre el poder cancerígeno.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes en el que la dapagliflozina se administró directamente desde el día posnatal 21 hasta el día posnatal 90, se observaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; con la dosis más baja examinada, las exposiciones de las crías fueron ≥ 15 veces la dosis máxima recomendada para el ser humano.

Estos hallazgos se acompañaron de aumentos del peso de los riñones y de hipertrofia renal macroscópica, en función de la dosis, con todos los niveles de dosis examinados. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no fueron totalmente reversibles durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y posnatal también se administró dapagliflozina a ratas hembras desde el día 6 hasta el día 21 de la gestación y las crías fueron expuestas indirectamente *in utero* y a través de la lactancia. (Se llevó a cabo un estudio satélite para evaluar la excreción de la dapagliflozina en la leche y la exposición de las crías).

Se observó un aumento de la incidencia o intensidad de dilataciones pélvicas renales en la progenie adulta de las ratas tratadas, aunque sólo con la dosis máxima examinada (las exposiciones asociadas de las madres y de las crías fueron, respectivamente, de 1415 y 137 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloisio

Co-Directora Técnica

Página 10 de 21

página 38 de 153

AstraZeneca S.A.

recomendada). Los demás efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías en función de la dosis, pero solamente con dosis ≥ 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías ≥ 29 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada).

La toxicidad materna, que se observó únicamente con la máxima dosis examinada, se limitó a reducciones pasajeras del peso corporal y del consumo de alimentos al principio del tratamiento. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo, que corresponde a la dosis más baja examinada, se asocia con una exposición sistémica de las madres de aproximadamente 19 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, la dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los períodos 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; la dosis máxima examinada produjo una exposición sistémica de aproximadamente 1191 veces la exposición humana correspondiente a la dosis máxima recomendada. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones de hasta 1441 veces la exposición correspondiente a la dosis máxima recomendada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Monoterapia y tratamiento adicional

Se recomienda la dosis de dapagliflozina de 10 mg una vez al día en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes (incluida la insulina). Cuando la dapagliflozina se coadministra con insulina o con un secretagogo de insulina, por ejemplo una sulfonilurea, puede administrarse una dosis menor de insulina o del secretagogo para reducir el riesgo de hipoglucemia (véanse las secciones *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas*).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La eficacia de la dapagliflozina depende de la función renal; es menor en pacientes con disfunción renal moderada y probablemente deja de manifestarse en pacientes con disfunción renal grave. No se recomienda el uso de **Forxiga**[®] en pacientes con disfunción renal moderada a grave (depuración de creatinina [DEPCr] < 60 ml/min o velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] < 60 ml/min/1.73 m²; véanse las secciones *Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. En pacientes con disfunción hepática grave se recomienda una dosis inicial de 5 mg. Si el paciente tolera bien esta dosis, puede aumentarse hasta 10 mg (véanse las secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En general, no se recomienda ajustar la dosis en función de la edad de los pacientes. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (véanse las secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas*).

No se recomienda iniciar un tratamiento con la dapagliflozina en pacientes mayores de 75 años dada la escasa experiencia terapéutica disponible en este grupo de pacientes.

Niños

Aún no se han demostrado la seguridad y la eficacia de la dapagliflozina en niños entre 0 y < 18 años. No se dispone de información al respecto.

Modo de administración

IF-2018-44022630-APN-DCA/ANMAT

Página 11 de 21

Forxiga® puede tomarse una vez al día a cualquier hora por vía oral, con alimentos o sin ellos. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Aspectos generales

Forxiga® no debe administrarse a pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Uso en pacientes con disfunción renal

La eficacia de la dapagliflozina depende de la función renal; es menor en pacientes con disfunción renal moderada y probablemente deja de manifestarse en pacientes con disfunción renal grave (véase la sección *Posología y forma de administración*). La proporción de pacientes con disfunción renal moderada (DEPCr < 60 ml/min o VFGe < 60 ml/min/1.73 m²) que presentaron reacciones adversas de hipotensión y de elevación de las concentraciones de creatinina, fósforo o paratohormona (PTH) fue mayor en el grupo tratado con la dapagliflozina que en el grupo placebo. No se recomienda el uso de **Forxiga®** en pacientes con disfunción renal moderada a grave (DEPCr < 60 ml/min o VFGe < 60 ml/min/1.73 m²). Aún no se han investigado los efectos de **Forxiga®** en pacientes con disfunción renal grave (DEPCr < 30 ml/min o VFGe < 30 ml/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal (NPT).

Se recomienda efectuar una supervisión de la función renal en los siguientes casos:

- Antes de iniciar el tratamiento con la dapagliflozina y luego al menos una vez al año (véanse las secciones *Posología y forma de administración*, *Reacciones adversas*, *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*).
- Antes de iniciar un tratamiento con medicamentos concomitantes que podrían alterar la función renal, y luego de manera periódica.
- Si el estado del paciente tiende a una disfunción renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Debe suspenderse el tratamiento con la dapagliflozina si el valor de DEPCr pasa por debajo de 60 ml/min o el de VFGe por debajo de 60 ml/min/1.73 m².

Uso en pacientes con disfunción hepática

Es escasa la experiencia adquirida en estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática.

La exposición a la dapagliflozina es mayor en los pacientes con disfunción hepática grave (véanse las secciones *Posología y forma de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Uso en pacientes con riesgo de hipovolemia, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos

Debido a su modo de acción, la dapagliflozina aumenta la diuresis provocando una ligera reducción de la presión arterial (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*), que puede ser más pronunciada en pacientes con hiperglucemia muy marcada.

No se recomienda el uso de la dapagliflozina en pacientes que reciben diuréticos de asa (véase la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*) o que padecen hipovolemia, por ejemplo a raíz de una afección aguda (como una enfermedad gastrointestinal).

Debe tenerse cautela si la reducción de la presión arterial provocada por la dapagliflozina podría plantear un riesgo, por ejemplo en caso de enfermedad cardiovascular, antecedentes de hipotensión al recibir un tratamiento antihipertensivo o en pacientes de edad avanzada.

En los pacientes tratados con la dapagliflozina que presentan afecciones concomitantes capaces de causar hipovolemia, se recomienda vigilar el volumen sanguíneo (por ejemplo mediante un examen físico, mediciones de la presión arterial, análisis de laboratorio que incluyan el hematocrito) y el equilibrio electrolítico. En caso de hipovolemia, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con la dapagliflozina hasta corregir este estado (véase la sección *Reacciones adversas*).

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Maria Mercedes Aloise
Farmacéutica Técnica
Astrazenca S.A.

Página 12 de 21

página 40 de 153

Cetoacidosis diabética

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

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

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

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

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

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

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

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Infecciones urinarias

En un análisis de datos combinados que abarcaban un período de 24 semanas, las infecciones urinarias fueron más frecuentes en los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina que en aquellos que recibieron el placebo (véase la sección *Reacciones adversas*). La frecuencia de la pielonefritis fue baja y comparable entre el grupo de la dapagliflozina y el grupo placebo. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse con un aumento del riesgo de infección urinaria; por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir temporalmente la dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienden a padecer disfunción renal y a recibir medicamentos antihipertensivos que alteran la función renal, como por ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de tipo 1 de la angiotensina II (BRA). En lo que se refiere a la función renal, se aplican las mismas recomendaciones para los pacientes de edad avanzada que para el resto de los pacientes (véanse las secciones *Posología y forma de administración*, *Advertencias y precauciones especiales de uso*, *Reacciones adversas* y *Propiedades farmacodinámicas*).

Entre los pacientes mayores de 65 años, la proporción de pacientes con reacciones adversas de disfunción o insuficiencia renal fue mayor en el grupo de la dapagliflozina que en el grupo placebo. La reacción adversa más frecuente relacionada con la función renal consistió en elevaciones de la concentración sérica de creatinina, la mayoría de ellas transitorias y reversibles (véase la sección *Reacciones adversas*).

Los pacientes de edad avanzada corren un mayor riesgo de hipovolemia y tienden a recibir diuréticos. La proporción de pacientes mayores de 65 años que presentaron reacciones adversas de hipovolemia fue mayor en el grupo de la dapagliflozina (véase la sección *Reacciones adversas*).

Como se dispone de escasa experiencia en pacientes mayores de 75 años, no se recomienda iniciar el tratamiento con la dapagliflozina en esta población (véanse las secciones *Posología y forma de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia cardíaca

Es escasa la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I o II según la NYHA y los estudios clínicos sobre la dapagliflozina no han incluido ningún paciente de las clases III o IV.

Uso en pacientes tratados con la pioglitazona

Si bien es poco probable que exista una relación causal entre la dapagliflozina y el cáncer de vejiga (véanse las secciones *Reacciones adversas* y *Datos de seguridad preclínica*), como medida de precaución no se recomienda coadministrar la dapagliflozina con la pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles sobre la pioglitazona indican un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con este medicamento.

Elevación del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con la dapagliflozina (véase la sección *Reacciones adversas*); en consecuencia, se requiere precaución en pacientes que ya presentan un hematocrito elevado.

Asociaciones farmacológicas no estudiadas

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

Análisis de orina

En vista del modo de acción de **Forxiga**[®], se detectará la presencia de glucosa en la orina de los pacientes tratados con este medicamento.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa anhidra. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

Amputaciones de miembros inferiores

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina podría potenciar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos de asa y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con la dapagliflozina, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para limitar el riesgo

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. Idara Mercedes Aloise
Página 14 de 21
M.N. 16785
AspirinZaneca S.A.

página 42 de 153

de hipoglucemia (véanse las secciones *Posología y forma de administración* y *Reacciones adversas*).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no inhibió las siguientes formas del citocromo P450 (CYP): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, y no indujo las formas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de estas enzimas.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, indican que los siguientes fármacos no alteran la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina.

Tras la coadministración de la dapagliflozina con la rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas que metabolizan medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina (ABC), aunque no se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis. No se anticipa ningún efecto de importancia clínica con otros inductores (por ejemplo carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Tras la coadministración de la dapagliflozina con el ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 55% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque no se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No es necesario ajustar la dosis de dapagliflozina.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos, durante los cuales se administraron principalmente dosis únicas, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina, sustrato de la CYP2C19); la dapagliflozina tampoco alteró el efecto anticoagulante de la warfarina medido por el índice normalizado internacional [INR]. La coadministración de una dosis única de dapagliflozina de 20 mg y de simvastatina (un sustrato de CYP3A4) elevó un 19% el ABC de la simvastatina y un 31% el ABC del ácido de simvastatina. Se considera que la elevación de las exposiciones a la simvastatina y al ácido de simvastatina carece de importancia clínica.

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la dieta, el consumo de hierbas medicinales o el alcohol en la farmacocinética de la dapagliflozina.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se carece de información sobre el uso de la dapagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios en ratas revelaron una toxicidad de la dapagliflozina en el riñón en desarrollo durante el período correspondiente al segundo y tercer trimestre de la gestación humana (véase la sección *Datos de seguridad preclínica*). Por consiguiente, no se recomienda utilizar la dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con la dapagliflozina.

Lactancia

No se sabe si la dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Los datos toxicológicos y farmacodinámicos en animales han demostrado que la dapagliflozina y sus metabolitos sí se excretan en la leche y ejercen efectos

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Inés Cedrés Albisc

Co-Directora Técnica

M.N. 6771

Página 15 de 21

Asist. Técnica J.A.

farmacológicos en los animales lactantes (véase la sección *Datos de seguridad preclínica*). Como no se puede descartar un riesgo para los recién nacidos o lactantes, las mujeres que amamantan no deben utilizar la dapagliflozina.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de la dapagliflozina en la fecundidad de seres humanos. En ratas no se detectó ningún efecto en la fecundidad de machos y hembras, independientemente de la dosis de dapagliflozina administrada.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Forxiga® no afecta, o sólo de manera insignificante, la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia al coadministrar la dapagliflozina con una sulfonilurea o con insulina.

Incompatibilidades: No aplica.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil toxicológico

En un meta-análisis predefinido de 13 estudios controlados con placebo, 2360 pacientes recibieron 10 mg de dapagliflozina y 2295 fueron tratados con placebo.

La reacción adversa más frecuente fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de fondo utilizado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido el del placebo, salvo en los estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una sulfonilurea (SU) o con insulina. La frecuencia de hipoglucemia fue más elevada en los pacientes que recibían en forma concomitante una sulfonilurea o insulina (véase el apartado *Hipoglucemia* a continuación).

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se identificaron durante los estudios clínicos controlados con placebo. Ninguna mostró alguna relación con la dosis administrada. Las reacciones adversas se clasificaron por clases de trastornos (por órgano y sistema) y las categorías de frecuencia se definieron de la siguiente manera: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 6. Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia post comercialización

Clase de trastornos (por órgano y sistema)	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^b . ^c Infección urinaria ^{b,d}	Infección por hongos**	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (en caso de coadministración con una SU o insulina) ^b		Hipovolemia ^{b,e} Sensación de sed**	Cetoacidosis diabética ^f

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Página 16 de 21

Trastornos del sistema nervioso		Mareos		
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^l		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Lumbalgia*		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria* ^f	Nicturia** Insuficiencia renal** ^b	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**	
Exploraciones complementarias		Elevación del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina ^b Dislipemia ^h	Elevación de la creatininemia**. ^b Elevación de la concentración de urea en sangre** Disminución de peso**	

^a La tabla muestra datos que abarcan un período de hasta 24 semanas (corto plazo), independientemente del rescate glucémico.

^b Para más información, véase el apartado correspondiente a continuación.

^c "Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas" incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: micosis vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, micosis genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

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

^e "Hipovolemia" incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f "Poliuria" incluye los términos preferidos de polaquiuria, poliuria y aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito con respecto al valor inicial fue del 2.30% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del -0.33% en el grupo placebo. Los valores de hematocrito > 55% fueron notificados en el 1.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0.4% de los pacientes tratados con placebo.

^h La variación media con respecto al valor inicial fue, en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina frente al grupo placebo, respectivamente: colesterol total 2.5% frente a

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Inspector General

Página 17 de 21

página 45 de 153

0.0%; HDL 6.0% frente a 2.7%; LDL 2.9% frente a -1.0%; triglicéridos -2.7% frente a -0.7%.

ⁱ Ver *Advertencias y precauciones*

^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia post comercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en el grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

** Reacciones adversas notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0.2\%$ de los pacientes, con una frecuencia $\geq 0.1\%$ mayor que en los pacientes del grupo placebo y en al menos 3 pacientes más que en el grupo placebo.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los distintos grupos de tratamiento ($< 5\%$), incluido el grupo placebo hasta la semana 102 de tratamiento. En todos los estudios, los episodios mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y se repartieron de manera equitativa entre los grupos de la dapagliflozina y el placebo. En los estudios sobre la adición de la dapagliflozina a una sulfonilurea o insulina, fue mayor la incidencia de hipoglucemia (véase la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En un estudio sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con glimepirida, en las semanas 24 y 48, los episodios menores de hipoglucemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina + glimepirida (6.0% y 7.9% respectivamente) que en el grupo que recibió el placebo + glimepirida (2.1% y 2.1% respectivamente).

En un estudio sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con insulina, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en 0.5% y 1.0% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina + insulina para la semana 24 y 104, respectivamente, y en 0.5% del grupo de pacientes tratados con placebo + insulina para las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve en el 40.3% y 53.1%, respectivamente, del grupo de pacientes que recibió 10 mg de dapagliflozina + insulina, y en el 34.0% y 41.6 %, respectivamente, del grupo que recibió placebo + insulina.

En un estudio de hasta 24 semanas sobre la adición de dapagliflozina a metformina y una sulfonilurea, no se reportaron episodios mayores de hipoglucemia. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 12.8% de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina + metformina y una sulfonilurea, y en 3.7% de pacientes tratados con placebo + metformina y una sulfonilurea.

Hipovolemia

La frecuencia de reacciones adversas de hipovolemia (incluyendo los casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue del 1.1% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del 0.7% en el grupo placebo; menos del 0.2% de los pacientes presentaron reacciones adversas graves, que se repartieron equitativamente entre el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y el grupo placebo (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Dir. para Tec.

Página 18 de 21

AstraZeneca S.A.

página 46 de 153

La frecuencia de vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas fue del 5.5% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del 0.6% en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada, respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron la suspensión del tratamiento con la dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (8.4% en el grupo de la dapagliflozina y 1.2% en el grupo placebo) y la probabilidad de una infección recurrente fue mayor en los pacientes que tenían antecedentes de estas infecciones.

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina que en el grupo placebo (4.7% frente al 3.5%, respectivamente; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*). La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada, respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron la suspensión del tratamiento con la dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en las mujeres y la probabilidad de una infección recurrente fue mayor en los pacientes que tenían antecedentes de estas infecciones.

Aumento de la creatinina

Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina fueron agrupadas (disminución del clearance renal de creatinina, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica, descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en 3.2% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y en 1.8% del grupo de pacientes tratados con placebo. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR \geq 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones adversas se notificó en 1.3% del grupo de pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y en 0.8% del grupo de pacientes tratados con placebo, estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR \geq 30 y $<$ 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9.3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de \leq 0.5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

Parathormona (PTH)

Se observaron pequeños aumentos de las concentraciones séricas de parathormona (PTH), que fueron más marcados en los pacientes que ya presentaban concentraciones elevadas al inicio del estudio. Los análisis de la densidad mineral ósea de pacientes con función renal normal o con disfunción renal leve no indicaron ninguna pérdida ósea durante un período de tratamiento de dos años.

Cáncer

Durante los ensayos clínicos, la proporción total de pacientes con tumores malignos o tumores sin más especificación fue similar entre los pacientes tratados con la dapagliflozina (1.50%) y aquellos tratados con un placebo o un fármaco de referencia (1.50%). En los estudios realizados en animales no se detectó ningún indicio de poder cancerígeno o mutágeno (véase la sección *Datos de seguridad preclínica*). El riesgo relativo de tumores en diferentes sistemas y órganos asociado a la dapagliflozina fue superior a 1 en algunos tipos de tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 en otros (por ejemplo, sangre y sistema linfático, ovario, riñón); globalmente, no se registró ningún aumento del riesgo total de tumores con la dapagliflozina. Las reducciones y aumentos del riesgo relativo no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas u órganos.

Teniendo en cuenta que no se detectaron tumores durante los estudios preclínicos y que el período de latencia entre el inicio de la exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor fue muy corto, es poco probable que exista una relación causal entre la

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aldise

Co-Directora Técnica

M.N. 6675

Página 19 de 21

AsinZeneca S.A.

dapagliflozina y el riesgo de cáncer. Como el desequilibrio numérico de la incidencia de tumores de mama, vejiga y próstata exige cierta precaución, se seguirá investigando durante los estudios realizados después de la aprobación del producto.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

El 7.7% de los pacientes mayores de 65 años que recibieron la dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con la disfunción o insuficiencia renal, frente al 3.8% de aquellos que recibieron un placebo (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*). La reacción adversa más frecuente en relación con la función renal en este subgrupo de pacientes fue la elevación de la concentración sérica de creatinina. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. El 1.7% de los pacientes mayores de 65 años tratados con la dapagliflozina y el 0.8% de aquellos que recibieron el placebo presentaron reacciones de hipovolemia, la mayoría de ellas notificadas como "hipotensión" (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS:

La dapagliflozina no mostró ningún indicio de toxicidad en voluntarios sanos, con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano). Se detectó la presencia de glucosa en la orina de estos pacientes durante un período que dependió de la dosis administrada (al menos 5 días con la dosis de 500 mg), sin que se notificaran casos de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico, y sin efectos de importancia clínica en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la registrada con un placebo.

En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano) durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con el placebo y no dependió de la dosis. Las incidencias de reacciones adversas de deshidratación o hipotensión fueron similares a las registradas con el placebo, y no hubo variaciones de importancia clínica en función de la dosis en los parámetros de laboratorio tales como las concentraciones séricas de electrolitos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe administrarse un tratamiento de apoyo adecuado que depende del estado clínico del paciente. No se ha investigado la eliminación de la dapagliflozina mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Forxiga® 5 mg: blísteres de aluminio con calendario no precortado de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos o en blísteres precortados por unidad de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Forxiga® 10 mg: blísteres de aluminio con calendario no precortado de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos o en blísteres precortados por unidad de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

IF-2018-44022630-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Dirección Técnica

Página 20 de 21

Asistencia S.A.

página 48 de 153

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.249. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Forxiga® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

IF-2018-44022630-ARN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
C.A. 10.753

AstraZeneca S.A.

Página 21 de 21

página 49 de 153



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43789806-APN-DGA#ANMAT PROSPECTO producto FORXIGA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 11:59:58 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 12:00:02 -03'00'