



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 5602**

BUENOS AIRES, 04 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009204-13-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL MYERS SQUIBB CO, representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 5602**

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por expediente N° 1-0047-0000-0007594-13-5 la firma *S,* BRISTOL MYERS SQUIBB CO, representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. presento el Plan de Gestión de Riesgo, requerido por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

*M  
q*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5602**

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

5. ARTÍCULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FORXIGA y nombre/s genérico/s DAPAGLIFLOZINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante de BRISTOL MYERS SQUIBB CO, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 5602**

precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°.....”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO, representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5602**



comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-009204-13-0

DISPOSICIÓN N°: **5602**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: ~~5602~~

Nombre comercial: FORXIGA

Nombre/s genérico/s: DAPAGLIFLOZINA

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
150/92: REINO UNIDO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL MYERS  
SQUIBB COMPANY (ELABORADOR). BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.  
(ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT  
VERNON, INDIANA, ESTADOS UNIDOS. LOC. FONTANA DEL CERASO, ANAGNI  
(FR), ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS N°  
1113, LUIS GUILLON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

5602

Nombre Comercial: FORXIGA.

Clasificación ATC: A10BX09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS DE 18 AÑOS O MÁS CON DIABETES TIPO 2. MONOTERAPIA: EN PACIENTES EN LOS QUE SE CONSIDERA INADECUADO EL USO DE METFORMINA DEBIDO A PROBLEMAS DE INTOLERANCIA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO POR SI SOLOS NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. TRATAMIENTO ADICIONAL: EN COMBINACION CON OTROS HIPOGLUCEMIANTES (INCLUIDA LA INSULINA) CUANDO ESTOS, JUNTO A UNA DIETA Y EJERCICIO NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 5 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 1.875 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 85.725 mg, LACTOSA ANHIDRA 25 mg, CROSPVIDONA 5 mg, OPADRY II AMARILLO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

5602

14, 28 O 98 COMPRIMIDOS, O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE 14, 28 O 98 COMPRIMIDOS, O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FORXIGA.

Clasificación ATC: A10BX09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS DE 18 AÑOS O MÁS CON DIABETES TIPO 2. MONOTERAPIA: EN PACIENTES EN LOS QUE SE CONSIDERA INADECUADO EL USO DE METFORMINA DEBIDO A PROBLEMAS DE INTOLERANCIA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO POR SI SOLOS NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. TRATAMIENTO ADICIONAL: EN COMBINACION CON OTROS HIPOGLUCEMIANTES (INCLUIDA LA INSULINA) CUANDO ESTOS, JUNTO A UNA DIETA Y EJERCICIO NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Concentración/es: 10 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPAGLIFLOZINA 10 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3.75 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 171.45 mg, LACTOSA ANHIDRA 50 mg, CROSPVIDONA 10 mg, OPADRY II AMARILLO 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE 14, 28, O 98 COMPRIMIDOS O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE 14, 28 O 98 COMPRIMIDOS, O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

**5602**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5602

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

## PROYECTO DE PROSPECTO

**FORXIGA®**  
**(DAPAGLIFLOZINA)**  
Comprimidos recubiertos**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 85,725 mg; Lactosa anhidra 25 mg; Crospovidona 5 mg; Dióxido de silicio 1,875 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry II Amarillo<sup>a</sup> 5 mg.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 171,45 mg; Lactosa anhidra 50 mg; Crospovidona 10 mg; Dióxido de silicio 3,75 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Opadry II Amarillo<sup>a</sup> 10 mg.

<sup>a</sup> Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antidiabéticos, Otros hipoglucemiantes excluyendo insulinas.

Código ATC: A10BX09

**1. 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**

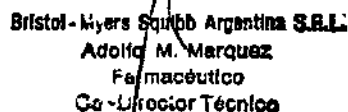
En combinación con otros hipoglucemiantes (incluida la insulina) cuando éstos, junto con una dieta y ejercicio, no son suficientes para conseguir un control glucémico adecuado. (Las secciones *Advertencias y precauciones*, *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción* y *Propiedades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

**2. Posología y forma 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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Gerente



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



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 m<sup>2</sup>; 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

FORXIGA® puede tomarse una vez al día a cualquier hora por vía oral, con alimentos o sin ellos.

Los comprimidos deben ingerirse enteros.

**3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

**4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

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 m<sup>2</sup>) que presentaron reacciones

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
moderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



adversas de hipotensión y de elevación de las concentraciones de creatinina, fósforo o paratohormona (PTH) fue mayor en el grupo tratado con 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 m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup>.

#### 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*).

#### Infecciones urinarias

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 FLORENCIA BUCARINQUEZ  
 Argentina

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

5602



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 sujetos 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

4

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA LOMANGUEZ

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

5602



No se ha estudiado la dapagliflozina en asociación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) ni con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

#### Análisis de orina

En vista del modo de acción de FORXIGA<sup>®</sup>, 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.

### **5. 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 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Asociada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-lector Técnico



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.

## 6. 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 periodo 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 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.

## 7. Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA M. MARQUEZ  
8 de mayo de 2012

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



560



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.

## 8. Reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

En un meta-análisis predefinido de 12 estudios controlados con placebo, 1193 pacientes recibieron 10 mg de dapagliflozina y 1393 un placebo.

La incidencia total de reacciones adversas (durante el tratamiento a corto plazo) fue similar entre los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina y el placebo. La incidencia de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas fue baja y equilibrada entre los diferentes grupos. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento con 10 mg de dapagliflozina consistieron en aumentos de la creatininemia (0.4%), infecciones urinarias (0.3%), náuseas (0.2%), mareos (0.2%) y exantema (0.2%). Un solo paciente tratado con la dapagliflozina presentó una reacción adversa hepática con un diagnóstico de hepatitis provocada por medicamentos y/o hepatitis autoinmune.

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 1. Reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo\***

Clase de trastornos (por órgano y sistema)	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales	Prurito vulvovaginal

7

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Analista

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



		relacionadas <sup>b,c</sup> Infección urinaria <sup>b</sup>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (en caso de coadministración con una SU o insulina) <sup>b</sup>		Hipovolemia <sup>b,e</sup> Sensación de sed
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Hiperhidrosis
<i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i>		Lumbalgia	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria <sup>d</sup>	Nicturia
<i>Exploraciones complementarias</i>		Dislipemia <sup>f</sup> Elevación del hematocrito <sup>g</sup>	Elevación de la creatinemia Elevación de la concentración de urea en sangre

<sup>a</sup> La tabla muestra datos que abarcan un periodo de hasta 24 semanas (corto plazo), independientemente del rescate glucémico.

<sup>b</sup> Para más información, véase el apartado correspondiente a continuación.

<sup>c</sup> "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.

<sup>d</sup> "Poliuria" incluye los términos preferidos de polaquiuria, poliuria y aumento de la diuresis.

<sup>e</sup> "Hipovolemia" incluye, por ejemplo, los siguientes términos preferidos predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

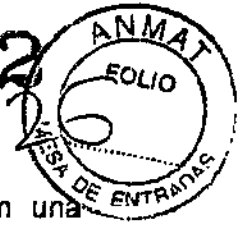
<sup>f</sup> La variación media con respecto al valor inicial fue, en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina frente al grupo placebo, respectivamente: colesterol total 1.4% frente a -0.4%; HDL 5.5% frente a 3.8%; LDL 2.7% frente a -1.9%; triglicéridos -5.4% frente a -0.7%.

<sup>g</sup> La variación media del hematocrito con respecto al valor inicial fue del 2.15% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del -0.40% en el grupo placebo.

\* 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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Analista

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



\*\* Reacciones adversas 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, independientemente del rescate glucémico.

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

#### Hipoglucemia

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

La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los distintos grupos de tratamiento ( $< 4\%$ ), incluido el grupo placebo. 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 glibeprida, los episodios menores de hipoglucemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina + glibeprida (6.0%) que en el grupo que recibió el placebo + glibeprida (2.1%).

En un estudio sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con insulina, los episodios menores fueron más frecuentes en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina + insulina (40.3%) que en el grupo que recibió el placebo + insulina (34.0%).

#### Hipovolemia

La frecuencia de reacciones adversas de hipovolemia (incluyendo los casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) fue del 0.8% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del 0.4% 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

La frecuencia de vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas fue del 4.8% en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina y del 0.9% 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 (9.7% en el grupo de la dapagliflozina y 3.4% 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 (4.3% frente al 3.7%, 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.

#### Parathormona (PTH)

Se observaron pequeños aumentos de las concentraciones séricas de parathormona (PTH), que fueron más marcados en los sujetos 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 un año.

#### 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 (1.47%) y aquellos tratados con un placebo o un fármaco de referencia (1.35%). 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 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 ( $\geq 65$ años)

El 2.5% de los pacientes mayores de 65 años que recibieron la dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con la disfunción o insuficiencia renal, frente al 1.1% 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 1.5% de los pacientes mayores de 65 años tratados con la dapagliflozina y el 0.4% 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*).

## 9. Sobredosis

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA SOMÍNGUEZ  
Aporadada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



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 sujetos 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 sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

## 10. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 10.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Modo de acción

La dapagliflozina es un inhibidor extremadamente potente (K<sub>i</sub>: 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 glucurético) 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 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<sup>®</sup> se ha observado que la función de las células beta evaluada con el modelo de homeostasis (HOMA) mejora con el tiempo.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA LOMINGUEZ  
apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



La excreción urinaria de glucosa (glucuresis) 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).

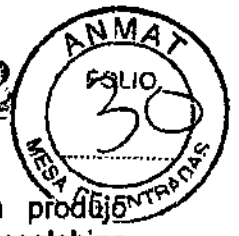
#### Eficacia y seguridad clínica

Para evaluar la eficacia y la seguridad de FORXIGA<sup>®</sup>, se llevaron a cabo 11 estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego, en los que participaron 5693 sujetos con diabetes tipo 2, de los cuales 3939 recibieron la dapagliflozina. Diez estudios incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas, 5 incluyeron extensiones de 24 a 78 semanas (hasta una duración total de 102 semanas), y uno tuvo una duración de 52 semanas. La duración media de la diabetes varió de 1.4 a 16.9 años. El 51% de los pacientes padecían disfunción renal leve y el 12% disfunción renal moderada. El 51% de los pacientes eran varones, el 84% eran de raza blanca, el 10% asiáticos, el 3% de raza negra y el 3% de otros grupos raciales. El 80% de los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq$  27.

#### 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<sup>®</sup> en sujetos 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 2).

Durante el período de extensión, las reducciones de HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (variación media ajustada frente al valor inicial de -0.63% con 10 mg de dapagliflozina y de -0.18% con el placebo).

**Tabla 2. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con la dapagliflozina**

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

<sup>a</sup> LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

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

<sup>c</sup> Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial.

<sup>d</sup>  $p < 0.0001$  frente al placebo.

<sup>§</sup> No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar las variables secundarias.

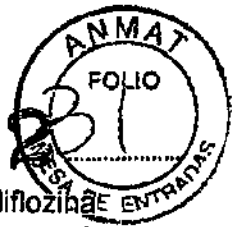
**Tratamiento combinado**

En un estudio de no inferioridad de 52 semanas controlado con un fármaco de referencia, se comparó la adición de FORXIGA<sup>®</sup> o de una sulfonilurea (glipizida) al tratamiento con metformina en sujetos con un control glucémico/inadecuado (HbA1c > 6.5% y ≤ 10%). Los resultados indicaron que la reducción media de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA BOMRINGHEZ  
Ejecutiva

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo J. Larquese  
Farmacéutico  
Co-Dirigido Técnico

560



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 3). La proporción de sujetos que sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia durante las 52 semanas de tratamiento fue significativamente menor en el grupo de la dapagliflozina (3.5%) que en el de la glipizida (40.8%).

**Tabla 3. Resultados obtenidos después de 52 semanas (método LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de la dapagliflozina o de la glipizida al tratamiento con metformina**

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.52	-0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC del 95%)	0.00 <sup>d</sup> (-0.11, 0.11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina <sup>c</sup> (IC del 95%)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

<sup>a</sup> LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

<sup>b</sup> Todos los pacientes randomizados y tratados con un valor inicial y al menos 1 valor determinado posteriormente

<sup>c</sup> Media de cuadrados mínimos ajustada en función del valor inicial

<sup>d</sup> No inferior a la asociación de glipizida + metformina

\* p < 0.0001

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

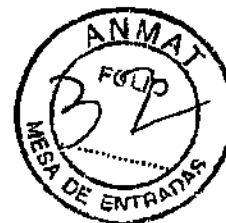
Un análisis longitudinal de mediciones repetidas que excluyó los datos obtenidos después del tratamiento de rescate demostró que las reducciones de HbA1c observadas en la semana 24 se mantuvieron en los estudios que recogieron datos durante 48 semanas sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con glimepirida o insulina. Además, en el estudio sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina, las reducciones de HbA1c se mantuvieron hasta la semana 102 (variación media ajustada de -0.78% con 10 mg de dapagliflozina y del 0.02% con el placebo).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
 Gerente

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico



5602



**Tabla 4. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (método LOCF<sup>a</sup>) sobre la adición de la dapaglifozina al tratamiento con metformina o glimepirida.**

	Adición de la dapaglifozina al tratamiento			
	Metformina <sup>1</sup>		Sulfonilurea (glimepirida <sup>2</sup> )	
	Dapaglifozina 10 mg	Placebo	Dapaglifozina 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	151	145
<b>HbA1c (%)</b>				
Valor inicial (media)	7.92	8.11	8.07	8.15
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-0.84	-0.30	-0.82	-0.13
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-0.54*		-0.68*	
(IC del 95%)	(-0.74, -0.34)		(-0.86, -0.51)	
<b>Proporción de sujetos (%) que alcanzaron HbA1c &lt; 7% Tras el ajuste en función del valor inicial</b>	40.6**	25.9	31.7*	13.0
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Valor inicial (media)				
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	86.28	87.74	80.56	80.94
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-2.86	-0.89	-2.26	-0.72
(IC del 95%)	(-2.63, -1.31)		(-2.17, -0.92)	

<sup>1</sup> Metformina:  $\geq 1500$  mg/día; <sup>2</sup> Glimepirida: 4 mg/día

<sup>a</sup> LOCF: metodología de la última observación realizada (en este caso antes del tratamiento de rescate).

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

<sup>c</sup> 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

15

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 CIENCIA DOMINGUEZ

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

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

<b>Parámetro</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insulina ± hipoglucemiante oral<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)		
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	8.58	8.46
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-0.90	-0.30
(IC del 95%)	-0.60*	
	(-0.74, -0.45)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)		
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	94.63	94.21
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-1.67	0.02
(IC del 95%)	-1.68*	
	(-2.19, -1.18)	
<b>Dosis media diaria de insulina (UI)<sup>1</sup></b>		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
Variación frente al valor inicial <sup>c</sup>	-1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo <sup>c</sup>	-6.23*	
(IC del 95%)	(-8.84, -3.63)	
Porcentaje de sujetos con una reducción ≥ 10% de la dosis media diaria de insulina (%)	19.6**	11.0

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

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

<sup>c</sup> 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 ± hipoglucemiante oral

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



<sup>1</sup> Sólo se permitió aumentar la dosis de insulina (insulina de acción corta intermedia y basal) en los sujetos que cumplieran los criterios predefinidos aplicables a la glucemia en ayunas.

<sup>2</sup> Al inicio del estudio, el 50% de los sujetos 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 o insulina, produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (de -1.64 a -1.20 mmol/l [de -29.6 a -21.7 mg/dl]) frente al placebo (de -0.33 a 0.18 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 102 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.

#### *Peso corporal*

La adición de 10 mg de dapagliflozina al tratamiento con metformina, glimepirida o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas del peso corporal después de 24 semanas.

En los estudios de mayor duración en los que la dapagliflozina se añadió al tratamiento con metformina, estos efectos se mantuvieron después de 52 semanas (reducción de 4.65 kg frente a la glipizida) y después de 102 semanas (reducción de 3.07 kg frente al placebo).

Un estudio de 24 semanas, que se llevó a cabo en 182 sujetos 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.

En un subestudio que utilizó imágenes de resonancia magnética, el tratamiento con la asociación de FORXIGA<sup>®</sup> 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 12 estudios controlados con placebo, el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina produjo después de 24 semanas variaciones frente a los valores iniciales de -4.4 mmHg de la presión arterial sistólica y de -2.1 mmHg de la presión arterial diastólica, frente a variaciones respectivas de -0.9 mmHg y -0.5 mmHg en el grupo placebo.

#### *Seguridad cardiovascular*

Se llevó a cabo un meta-análisis de los acontecimientos cardiovasculares ocurridos durante el programa clínico. En dicho programa, el 36.6% de los

sujetos tenían al inicio del estudio antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo la hipertensión) mientras que el 70.0% 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 1.64% por año-paciente en el grupo de la dapagliflozina y del 1.99% por año-paciente en el grupo de comparación. La razón de riesgos entre la dapagliflozina y el placebo o fármaco de referencia fue de 0.82 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.15), 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 0.79 (IC del 95%: 0.54, 1.17).

#### Pacientes con disfunción renal

##### *Insuficiencia renal moderada (VFGe $\geq 30$ - $< 60$ ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)*

Además, la eficacia de la dapagliflozina se evaluó por separado en un estudio específico que se llevó a cabo en sujetos diabéticos con disfunción renal moderada (252 sujetos con un valor medio de VFGe de 44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Las variaciones medias de HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial fueron de -0.44% y -0.32% 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 sujetos 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*).

## **10.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de su administración oral, la dapagliflozina mostró una absorción buena y rápida. En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina (C<sub>max</sub>) se alcanzaron en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas. En el estado de equilibrio, las medias geométricas de C<sub>max</sub> y ABC<sub>t</sub> (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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo R. Marquez  
Gerente Técnico



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<sub>max</sub> hasta un 50% y prolongó el T<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub>) 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 [<sup>14</sup>C]-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 Cmax y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 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 Cmax y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos equiparados.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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<sub>ss</sub> 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 sujetos 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.

**10.3 Datos de seguridad preclínica**

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.

5602



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  $\geq 15$  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 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  $\geq 15$  mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías  $\geq 29$  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.

Conservar por debajo de 30°C.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ITALIANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

21

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
FARMACIA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

5602



Certificado N° \_\_\_\_\_

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l, Loc. Fontana del Ceraso 03012 Anagni (FR) Italia

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adriana P. Pugliarello Calvo  
Farmacéutica  
Ca - Directora Técnica

22

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Farmacéutica



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**FORXIGA®**  
**(DAPAGLIFLOZINA)**  
**Comprimidos recubiertos****Consulte a su médico**

**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, ya que puede perjudicarles.
- Si presenta cualquier efecto adverso, aunque no figure en la lista incluida en este prospecto, consulte a su médico.

**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. Conservación de 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 tipo 2" en pacientes adultos (18 años o más). 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 (véase la lista en la sección 6).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Autorizada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



### Advertencias y precauciones

En los siguientes casos, consulte a su médico antes de tomar FORXIGA®:

- Si padece "diabetes tipo 1", un tipo de diabetes que suele aparecer en personas jóvenes cuyo organismo no produce insulina.
- Si sus análisis revelan la presencia de concentraciones elevadas de "cuerpos cetónicos" en la orina o en la sangre. Este es un signo de "cetoacidosis diabética", un problema que puede asociarse con la diabetes y cuyos signos incluyen pérdida rápida de peso, náuseas o vómito, aliento con olor dulce, sabor dulce o metálico en la boca o cambio de olor de la orina o del sudor.
- 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 vascular cerebral.
- 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®.

### 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.

### 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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
F. 011-4781-1133

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



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 o farmacéutico 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 otro medicamento (antidiabético oral o insulina inyectable) para reducir la cantidad de azúcar en la sangre. No olvide tomar este otro medicamento que le haya recetado el médico. Esto le ayudará a obtener resultados óptimos.

#### **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.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGO

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

**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, farmacéutico o enfermera.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, FORXIGA® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

**Si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con FORXIGA® y consulte a un médico cuanto antes:**

- 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 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)

- infección por levaduras (micosis) del pene o la vagina
- dolor de espalda
- orina más abundante de lo habitual o aumento de la frecuencia de micción

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA BOMMARQUEZ  
Farmacéutica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

- 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)
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- secreción, flujo, prurito u olor vaginal anormal
  - sed
  - estreñimiento
  - sudación excesiva
  - necesidad de levantarse en la noche para orinar
  - cambios de los resultados de análisis de laboratorio (por ejemplo, creatinina o urea)

Si presenta cualquier efecto adverso, aunque no figure en la lista incluida en este prospecto, consulte a su médico.

### 5. Conservación de FORXIGA®

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en el blíster o la caja de cartón. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 30°C.
- Los medicamentos no deben tirarse por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### 6. Contenido del envase e información adicional

#### Composición de 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: 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.

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.

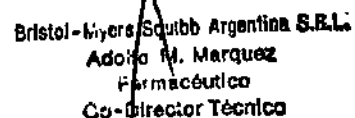
Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase en su país.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ITALIANA



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA BENÍTEZ  
Ancorada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



5602  
AstraZeneca



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l, Loc. Fontana del Ceraso 03012 Anagni (FR) Italia

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.  
Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutica  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Acondicionado

5602



 Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca 

**PROYECTO DE RÓTULO**

**FORXIGA®**  
**(DAPAGLIFLOZINA 5 mg)**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta  
Industria Italiana

Contenido 14 comprimidos recubiertos en blísteres con calendario no precortados

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 85,725 mg; Lactosa anhidra 25 mg; Crospovidona 5 mg; Dióxido de silicio 1,875 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry II Amarillo<sup>®</sup> 5 mg.

\* Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo.

**POSOLÓGIA/FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:** Conservar por debajo de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l, Loc. Fontana del Ceraso 03012 Anagni (FR) Italia

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

5602



Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 28 y 98 comprimidos recubiertos en blísteres con calendario no precortados,

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
ApoDERADA





5602

AstraZeneca



**PROYECTO DE RÓTULO**

**FORXIGA®**  
**(DAPAGLIFLOZINA 5 mg)**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta  
Industria Italiana

Contenido 30 comprimidos recubiertos en blísteres precortados por unidad.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 85,725 mg; Lactosa anhidra 25 mg; Crospovidona 5 mg; Dióxido de silicio 1,875 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry II Amarillo<sup>a</sup> 5 mg.

<sup>a</sup> Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo.

**POSOLOGÍA/FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:** Conservar por debajo de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l, Loc. Fontana del Ceraso 03012 Anagni (FR) Italia

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

*Maria Brilen Pont*  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BRILEN PONT  
Apoderada

5 6 0 2



Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases de 90 comprimidos recubiertos en blísteres precortados por unidad.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELLEN PONT  
Aprobada

5602



**PROYECTO DE RÓTULO**

**FORXIGA®**  
**(DAPAGLIFLOZINA 10 mg)**  
**Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta**  
**Industria Italiana**

Contenido 14 comprimidos recubiertos en blísteres con calendario no precortados

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 171,45 mg; Lactosa anhidra 50 mg; Crospovidona 10 mg; Dióxido de silicio 3,75 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Opadry II Amarillo<sup>®</sup> 10 mg.

\*Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo.

**POSOLÓGIA/FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:** Conservar por debajo de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l, Loc. Fontana del Ceraso 03012 Anagni (FR) Italia

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA HELEN PONT  
ApoDERADA

5602



Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. Nº:

Fecha de la última revisión:

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 28 y 98 comprimidos recubiertos en blísteres con calendario no precortados



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apothecary



5602  
AstraZeneca



**PROYECTO DE RÓTULO**

**FORXIGA®  
(DAPAGLIFLOZINA 10 mg)  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta  
Industria Italiana

Contenido 30 comprimidos recubiertos en blísteres precortados por unidad.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene: Dapagliflozina (como dapagliflozina propanodiol monohidrato) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 171,45 mg; Lactosa anhidra 50 mg; Crospovidona 10 mg; Dióxido de silicio 3,75 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Opadry II Amarillo® 10 mg.

\* Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350, Talco; Óxido de hierro amarillo.

**POSOLÓGIA/FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:** Conservar por debajo de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

Envasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb S.r.l, Loc. Fontana del Ceraso 03012 Anagni (FR) Italia

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

*Adriana P. Pugliarello Calvo*  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoducada

5602



MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases de 90 comprimidos recubiertos en blísteres precortados por unidad.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009204-13-0

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5602, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FORXIGA

Nombre/s genérico/s: DAPAGLIFLOZINA

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY (ELABORADOR). BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L. (ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA, ESTADOS UNIDOS. LOC. FONTANA DEL CERASO, ANAGNI (FR), ITALIA.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS N° 1113, LUIS GUILLON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FORXIGA.

Clasificación ATC: A10BX09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS DE 18 AÑOS O MÁS CON DIABETES TIPO 2. MONOTERAPIA: EN PACIENTES EN LOS QUE SE CONSIDERA INADECUADO EL USO DE METFORMINA DEBIDO A PROBLEMAS DE INTOLERANCIA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO POR SI SOLOS NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. TRATAMIENTO ADICIONAL: EN COMBINACION CON OTROS HIPOGLUCEMIANTES (INCLUIDA LA INSULINA) CUANDO ESTOS, JUNTO A UNA DIETA Y EJERCICIO NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 5 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5 mg de DAPAGLIFLOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 1.875 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.25





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 85.725 mg, LACTOSA ANHIDRA 25 mg,  
CROSPVIDONA 5 mg, OPADRY II AMARILLO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE  
14, 28 O 98 COMPRIMIDOS, O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y  
90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO  
PRECORTADOS DE 14, 28 O 98 COMPRIMIDOS, O EN BLISTER PRECORTADOS  
POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

§ Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO  
DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FORXIGA.

Clasificación ATC: A10BX09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA MEJORAR EL CONTROL  
GLUCEMICO EN ADULTOS DE 18 AÑOS O MÁS CON DIABETES TIPO 2.  
MONOTERAPIA: EN PACIENTES EN LOS QUE SE CONSIDERA INADECUADO EL

M



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

USO DE METFORMINA DEBIDO A PROBLEMAS DE INTOLERANCIA, CUANDO LA DIETA Y EL EJERCICIO POR SI SOLOS NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. TRATAMIENTO ADICIONAL: EN COMBINACION CON OTROS HIPOGLUCEMIANTES (INCLUIDA LA INSULINA) CUANDO ESTOS, JUNTO A UNA DIETA Y EJERCICIO NO SON SUFICIENTES PARA CONSEGUIR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 10 mg de DAPAGLIFOZINA (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DAPAGLIFLOZINA 10 mg (COMO PROPANODIOL MONOHIDRATO).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3.75 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 171.45 mg, LACTOSA ANHIDRA 50 mg, CROSPVIDONA 10 mg, OPADRY II AMARILLO 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE 14, 28, O 98 COMPRIMIDOS O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER DE ALUMINIO CON CALENDARIO NO PRECORTADOS DE 14, 28 O 98 COMPRIMIDOS, O EN BLISTER PRECORTADOS POR UNIDAD DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE POR DEBAJO DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. el Certificado N° **57249**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 04 SEP 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5602**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.