



**Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.**

## FORXIGA (dapagliflozina)

Comprimidos revestidos

5mg e 10mg

**FORXIGA<sup>®</sup>**  
**dapagliflozina**

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**FORXIGA**  
**dapagliflozina**

**APRESENTAÇÕES**

FORXIGA (dapagliflozina) é apresentado na forma farmacêutica de:  
Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 comprimidos.  
Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

FORXIGA 5 mg: cada comprimido revestido contém 6,15 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

FORXIGA 10 mg: cada comprimido revestido contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose anidra, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico amarelo.

## II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Monoterapia:** FORXIGA é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Combinação:** FORXIGA é indicado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina; uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da DPP4 (com ou sem metformina); ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.

**Combinação inicial:** FORXIGA é indicado como terapia de combinação inicial com metformina, como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas.

FORXIGA não é indicado para uso por pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

FORXIGA não deve ser utilizado para o tratamento de cetoacidose diabética.

FORXIGA não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular estimada [[TFGe] persistentemente  $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  calculada pela fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal [MDRD, da sigla em inglês] ou depuração de creatinina [ClCr] persistentemente  $< 60 \text{ mL/min}$  calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou doença renal em fase terminal (ESRD, da sigla em inglês).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

FORXIGA foi estudado em monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, glimepirida, sitagliptina ou insulina. FORXIGA também foi estudado em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular e naqueles com diabetes tipo 2 e hipertensão. Um total de 9630 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram tratados em 17 estudos clínicos duplo-cego, controlados conduzidos para avaliar a segurança e eficácia de FORXIGA. 6061 pacientes nesses estudos foram tratados com FORXIGA. Catorze estudos tiveram duração de tratamento de 24 semanas, 2 de 12 semanas e um estudo teve 52 semanas. Dos 17 estudos, 12 tiveram extensões de longo prazo, variando de 24 a 156 semanas (até uma duração total de 208 semanas de estudo). Nos 17 estudos clínicos, a idade média foi de 57 anos (18-92), e a duração média do diabetes foi de 8 anos ( $< 1 - 54$  anos). Cinquenta e cinco por cento (55%) dos pacientes eram homens, 83% eram brancos, 10% eram asiáticos,

4% eram negros. Oitenta e um por cento (81%) dos pacientes tinham índice de massa corporal (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. FORXIGA também foi estudado em pacientes com insuficiência renal leve (53% da população estudada) a moderada (12% da população estudada).

O tratamento com FORXIGA em monoterapia e em combinação com metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina ou insulina proporcionou melhoras clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na alteração média em relação ao basal na semana 24 da hemoglobina A1c (HbA1c), glicose plasmática em jejum (GPJ) e glicose pós-prandial de 2 horas (GPP) (quando medida) em comparação ao controle. Esses efeitos glicêmicos clinicamente relevantes foram mantidos nas extensões de longo prazo de até 208 semanas. Foram observadas reduções na HbA1c em todos os subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, duração da doença e IMC basal. Adicionalmente, na semana 24, foram observadas reduções clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nas alterações médias em relação ao basal do peso corporal nos tratamentos combinados com FORXIGA quando comparado ao controle. As reduções de peso corporal se mantiveram nas extensões de longo prazo de até 208 semanas. Em um estudo clínico específico, a redução de peso foi atribuída principalmente a uma redução da massa de gordura corporal medida por absorptometria radiológica de dupla energia (DXA). Em dois estudos de FORXIGA 10 mg em pacientes com diabetes tipo 2 e com doença cardiovascular, houve melhora estatisticamente significativa na HbA1c e na redução do peso corporal e da pressão arterial sistólica na posição sentada na semana 24, em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com pacientes tratados com placebo. Esses resultados foram sustentados até a semana 104. Em dois estudos realizados com pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, reduções estatisticamente significativas da média da pressão arterial sistólica na posição sentada também foram observadas em pacientes que receberam FORXIGA 10 mg combinados a outros tratamentos antidiabéticos orais e tratamentos anti-hipertensivos comparados àqueles que receberam placebo na semana 12 (um estudo foi realizado com inibidor de ECA ou BRA e um estudo foi realizado com inibidor de ECA ou BRA associado a outro anti-hipertensivo).

FORXIGA foi avaliado na dose de 10 mg uma vez ao dia em 15 dos 17 estudos duplo-cego. As doses de dapagliflozina 2,5 mg e FORXIGA 5 mg também foram avaliadas em alguns desses estudos; a dose 2,5 mg não foi consistentemente efetiva para o controle glicêmico e 10 mg apresentou eficácia numérica melhor e segurança comparável a FORXIGA 5 mg.

- **Monoterapia**

Um total de 840 pacientes nunca tratados para diabetes tipo 2 e inadequadamente controlada participou de dois estudos placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com FORXIGA.

Em um estudo de monoterapia, um total de 558 pacientes nunca tratados para diabetes e inadequadamente controlada participou de um estudo de 24 semanas com um período de extensão de 78 semanas, controlado e

cego. Após um período introdutório de 2 semanas com placebo, dieta e exercícios, 485 pacientes com HbA1c  $\geq$  7% e  $\leq$  10% foram randomizados à dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg uma vez ao dia, pela manhã (coorte principal) ou noite, ou placebo apenas pela manhã.

Na semana 24, o tratamento com FORXIGA 10 mg uma vez ao dia pela manhã proporcionou melhora significativa na HbA1c e glicemia de jejum em comparação com placebo (ver Tabela 1, Figura 1). No geral, a administração noturna de FORXIGA apresentou um perfil de segurança e eficácia comparável à administração de FORXIGA pela manhã. A alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c e glicemia de jejum foram de -0,61% e -27,0 mg/dL, respectivamente, na semana 102 no grupo que recebeu o tratamento uma vez ao dia pela manhã com FORXIGA 10 mg, e -0,17% e -6,9 mg/dL, respectivamente, para pacientes tratados com placebo com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se os dados após o resgate.

A proporção de pacientes no coorte principal que foram resgatados ou descontinuados por ausência de controle glicêmico na semana 24 (ajustado para HbA1c basal) foi mais alta para o placebo (12,0%) do que para FORXIGA 10 mg (0,0%). Na semana 102 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo (44,0%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (35,0%).

**Tabela 1: Resultados na semana 24 (LOCF\*) em um estudo placebo-controlado de monoterapia com FORXIGA em pacientes com diabetes tipo 2 (coorte principal – doses pela manhã)**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg N=70<sup>†</sup></b>	<b>Placebo N=75<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (média)	8,01	7,79
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,89	-0,23
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,66 <sup>§</sup> (-0,96; -0,36)	
Porcentagem de pacientes que atingiu HbA1c <7% ajustada para o basal	50,8% <sup>¶</sup>	31,6%
Alteração em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal $\geq$ 9% (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,04 <sup>¶</sup> (N=14)	0,19 (N=5)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>		
Basal (média)	166,6	159,9
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-28,8	-4,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-24,7 <sup>§</sup> (-35,7; -13,6)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		

Basal (média)	94,13	88,77
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-3,16	-2,19
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate dos pacientes) levada adiante.

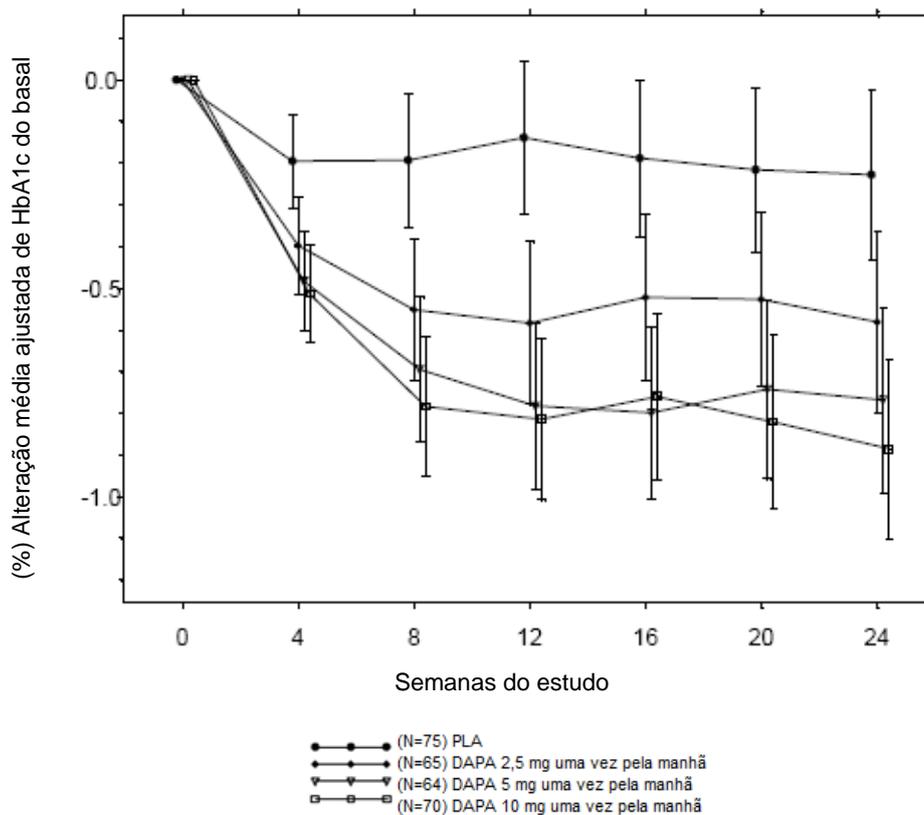
† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de p <0,0001 versus placebo.

¶ Não avaliado para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial para desfechos secundários.

**Figura 1: Média ajustada em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) de HbA1c (%) em um estudo placebo-controlado de FORXIGA como monoterapia de 24 semanas em pacientes com diabetes tipo 2 (Grupo 1 – doses pela manhã)**



Barras de erros representam 95% do intervalo de confiança para a alteração de média ajustada do valor basal.

Outro estudo de monoterapia com duração de 24 semanas que avaliou dapagliflozina 1 mg, 2,5 mg, e FORXIGA 5 mg versus placebo também mostrou melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa nos parâmetros glicêmicos e peso corporal.

- **Terapia de combinação**

FORXIGA foi estudado em combinação ao tratamento já iniciado com metformina, sulfonilureias (glimepirida), tiazolidinedionas (pioglitazona), inibidores da DPP4 (sitagliptina) e insulina (com ou sem outras terapias antidiabéticas).

### **Terapia de combinação à metformina**

Foram conduzidos quatro estudos de combinação com metformina. Dois estudos avaliaram FORXIGA em combinação com a metformina como terapia de combinação inicial, um estudo avaliou o efeito de FORXIGA adicionado à metformina em pacientes já recebendo metformina e um estudo avaliou o efeito de FORXIGA em combinação com a metformina versus sulfonilureia em combinação com metformina.

### **Terapia de combinação inicial com metformina**

Um total de 1241 pacientes nunca tratados para diabetes tipo 2, inadequadamente controlada ( $HbA1c \geq 7,5\%$  e  $\leq 12\%$ ), participou de dois estudos com controle ativo com duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança da terapia de combinação inicial com FORXIGA 5 mg ou 10 mg e metformina em formulação de liberação prolongada (XR).

Em um estudo, 638 pacientes foram randomizados a um de três braços de tratamento após um período introdutório de uma semana: FORXIGA 10 mg mais metformina XR (até 2000 mg por dia), FORXIGA 10 mg mais placebo ou metformina XR (até 2000 mg por dia) mais placebo. A dose de metformina XR foi titulada semanalmente com aumento de 500 mg, de acordo com a tolerância, com uma dose média atingida de 2000 mg.

O tratamento de combinação de FORXIGA 10 mg com metformina XR forneceu melhorias significativas na HbA1c e glicemia de jejum em comparação a qualquer um dos tratamentos de monoterapia e reduções significativas no peso corporal em comparação com metformina XR sozinha (ver Tabela 2 e Figuras 2 e 3). FORXIGA 10 mg como monoterapia também proporcionou melhoria significativa na glicemia de jejum e redução de peso corporal em comparação a metformina XR sozinha e foi não inferior à monoterapia com metformina XR na redução da HbA1c. A proporção de pacientes que foram resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (ajustada para HbA1c

basal) foi mais alta no tratamento com metformina XR mais placebo (13,5%) do que com FORXIGA 10 mg mais placebo e FORXIGA 10 mg mais metformina XR (7,8% e 1,4%, respectivamente).

**Tabela 2: Resultados na semana 24 (LOCF\*) de um estudo ativo-controlado da terapia de combinação inicial com FORXIGA com metformina XR**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211<sup>†</sup></b>	<b>FORXIGA 10 mg N=219<sup>†</sup></b>	<b>metformina XR N=208<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Basal (média)	9,10	9,03	9,03
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,98	-1,45	-1,44
Diferença em relação à FORXIGA (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,53 <sup>§</sup> (-0,74; -0,32)		
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,54 <sup>§</sup> (-0,75; -0,33)	-0,01 <sup>¶</sup> (-0,22; 0,20)	
Porcentagem de pacientes que atingiram HbA1c <7% ajustada para o basal	46,6% <sup>#</sup>	31,7%	35,2%
Alteração em relação ao basal in HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,59 <sup>#</sup>	-2,14	-2,05
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>			
Basal (média)	189,6	197,5	189,9
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-60,4	-46,4	-34,8
Diferença em relação ao FORXIGA (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-13,9 <sup>§</sup> (-20,9; -7,0)		
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-25,5 <sup>§</sup> (-32,6; -18,5)	-11,6 <sup>#</sup> (-18,6; -4,6)	
<b>Peso Corporal (kg)</b>			
Basal (média)	88,56	88,53	87,24
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-3,33	-2,73	-1,36

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211 <sup>†</sup>	FORXIGA 10 mg N=219 <sup>†</sup>	metformina XR N=208 <sup>†</sup>
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,97 <sup>§</sup> (-2,64; -1,30)	-1,37 <sup>§</sup> (-2,03; -0,71)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate para pacientes resgatados) levada adiante.

† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

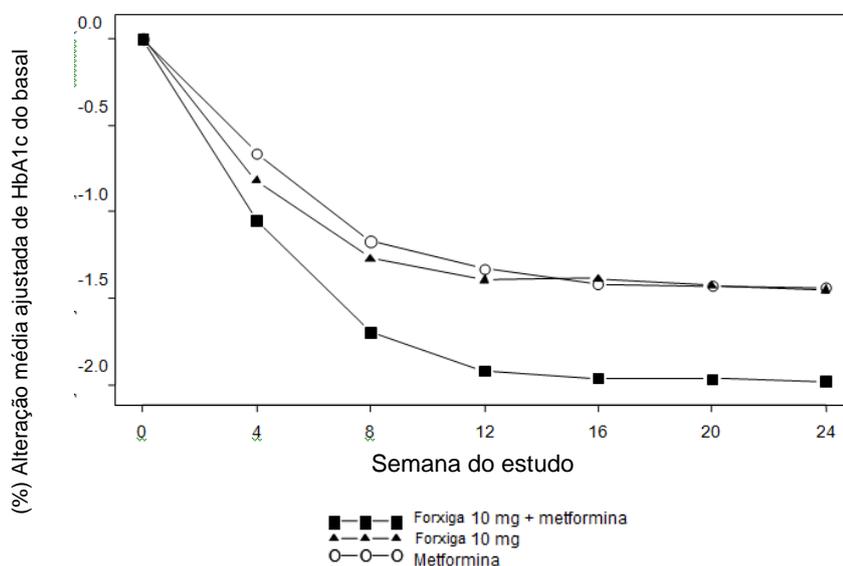
‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de  $p < 0,0001$ .

¶ Não inferior versus metformina XR.

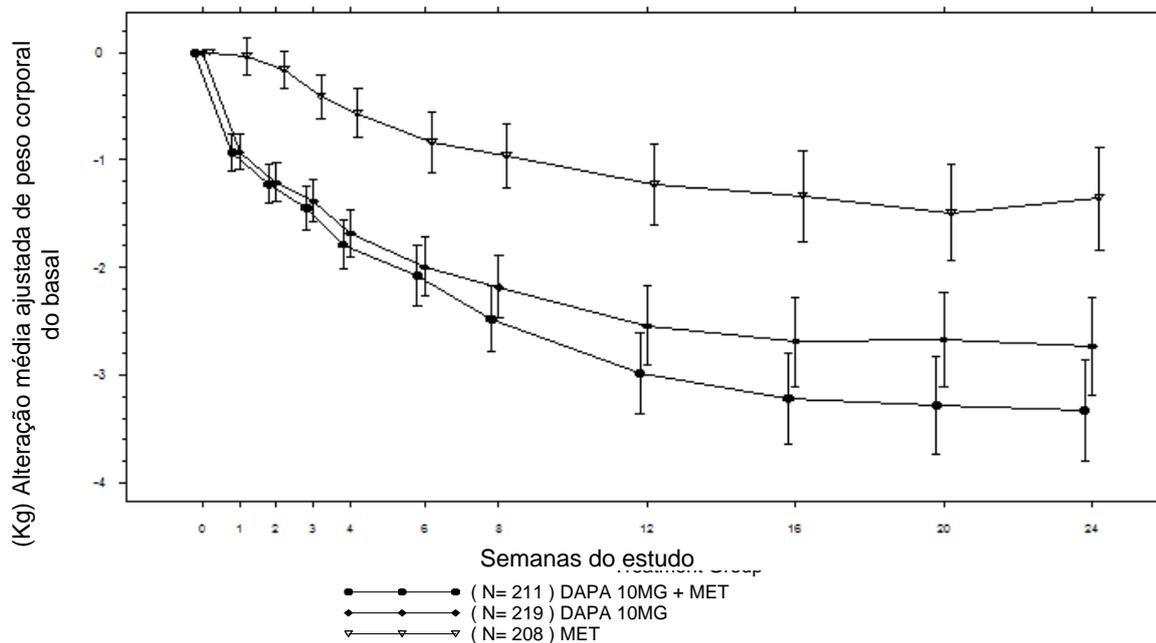
# valor de  $p < 0,05$ .

**Figura 2: Alteração média ajustada em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF<sup>a</sup>) na HbA1c (%) em um estudo de 24 semanas ativo-controlado de terapia de combinação inicial de FORXIGA com metformina XR**



Valores no gráfico representam médias ajustadas e IC 95% baseados no modelo ANCOVA usando dados LOCF (última observação – antes do resgate de sujeitos– levados adiante)

**Figura 3: Média ajustada de alteração em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF<sup>a</sup>) no peso corporal total (kg) em um estudo ativo-controlado de dapagliflozina de 24 semanas como terapia de combinação inicial com metformina XR**



<sup>a</sup>LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

Barras de erros representam 95% do intervalo de confiança para a alteração de média ajustada a partir do basal.

Outro estudo de 24 semanas avaliando FORXIGA 5 mg mais metformina XR mostrou melhoras clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nos parâmetros glicêmicos versus monoterapia com FORXIGA 5 mg e monoterapia com metformina XR.

### Combinação à metformina

Um total de 546 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7\%$  e  $\leq 10\%$ ) participaram de um estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 78 semanas controlado e cego para avaliar FORXIGA em combinação com metformina. Os pacientes que usavam metformina na dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados após completarem um período introdutório de 2 semanas simples-cego com placebo. Após o período introdutório, os pacientes elegíveis foram randomizados com dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em combinação a suas doses atuais de metformina.

Como tratamento de combinação com metformina, FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativas na  $HbA1c$  e na glicemia de jejum, e redução significativa do peso corporal em comparação com placebo na semana

24 (ver Tabela 3). Na semana 102, a alteração média ajustada em relação ao basal na HbA1c (ver Figura 4), glicemia de jejum e peso corporal foi -0,78%, -24,5 mg/dL e -2,81 kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais metformina e 0,02%, -10,4 mg/dL, e -0,67 kg para pacientes tratados com placebo mais metformina com base na análise longitudinal de medidas repetidas excluindo-se dados após resgate. A proporção de pacientes que foram resgatados ou descontinuaram por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta no grupo placebo mais metformina (15,0%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais metformina (4,4%). Na semana 102 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo mais metformina (60,1%) precisaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais metformina (44,0%).

**Tabela 3: Resultados de um estudo placebo-controlado de 24 semanas (LOCF\*) de FORXIGA como terapia de combinação com metformina**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + metformina N=135<sup>†</sup></b>	<b>Placebo + metformina N=137<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (média)	7,92	8,11
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,84	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,54 <sup>§</sup> (-0,74; -0,34)	
Percentual de pacientes que atingiram HbA1c <7% ajustada para o basal	40,6% <sup>¶</sup>	25,9%
Alteração em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,32 <sup>¶</sup> (N=18)	-0,53 (N=22)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>		
Basal (média)	156,0	165,6
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-23,5	-6,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-17,5 <sup>§</sup> (-25,0; -10,0)	
Alteração em relação ao basal na semana 1 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-16,5 <sup>§</sup> (N=115)	1,2 (N=126)
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Basal (média)	86,28	87,74
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,86	-0,89
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,97 <sup>§</sup>	

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina N=135 <sup>†</sup>	Placebo + metformina N=137 <sup>†</sup>
(IC 95%)	(-2,63; -1,31)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

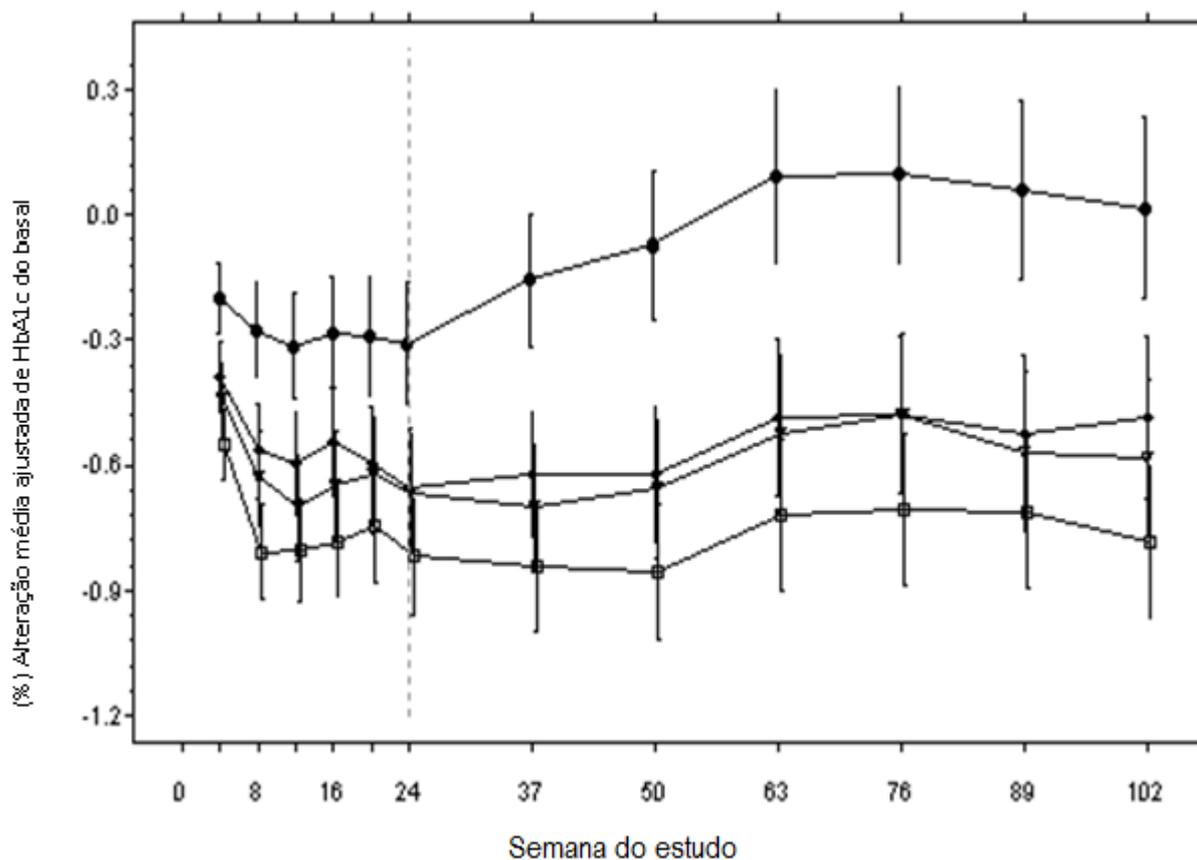
† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

§ valor de p <0,00001 versus placebo + metformina.

¶ valor de p <0,05 versus placebo + metformina.

**Figura 4:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo placebo-controlado de 102 semanas de FORXIGA como terapia de combinação com metformina (análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se dados após o resgate)





### Estudo de combinação de metformina comparado à glipizida como controle ativo

Um total de 816 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c >6,5\%$  e  $\leq 10\%$ ) foi randomizado neste estudo de não inferioridade de 52 semanas, com período de extensão de 156 semanas, controlado com glipizida, para avaliar FORXIGA em terapia de combinação com metformina. Pacientes que recebiam metformina em uma dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados, após um período introdutório de 2 semanas com placebo, para receber glipizida ou dapagliflozina (5 mg ou 2,5 mg, respectivamente) e as doses foram tituladas de forma crescente ao longo de 18 semanas para obtenção de efeito glicêmico ótimo (glicemia de jejum  $<110$  mg/dL,  $<6,1$  mmol/L) ou até o nível mais alto de dose (glipizida 20 mg e FORXIGA 10 mg) conforme tolerado pelos pacientes. Deste ponto em diante, as doses foram mantidas constantes, exceto por titulação decrescente para prevenção de hipoglicemia. Resgate devido à perda do controle glicêmico não estava disponível neste estudo até a semana 104, mas estava disponível entre as semanas 105 e 208.

Ao final do período de titulação, 87% dos pacientes tratados com FORXIGA haviam sido titulados até a dose máxima do estudo (10 mg) versus 73% dos tratados com glipizida (20 mg). FORXIGA levou a uma redução média similar na  $HbA1c$  em relação ao basal na semana 52, em comparação com glipizida, demonstrando assim sua não inferioridade (ver Tabela 4). O tratamento com FORXIGA levou a uma redução média de peso corporal significativa em relação ao basal na semana 52 em comparação com um aumento médio no peso corporal no grupo que recebeu glipizida.

Nas semanas 104 e 208, as alterações médias ajustadas em relação ao basal de  $HbA1c$  foram  $-0,32\%$  e  $-0,10\%$  e as alterações no peso corporal foram  $-3,70$ kg e  $-3,95$ kg, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA. As alterações médias ajustadas em relação ao basal de  $HbA1c$  foram  $-0,14\%$  e  $0,20\%$ , respectivamente e, as alterações no peso corporal foram  $1,36$  kg e  $1,12$  kg, respectivamente, para pacientes tratados com glipizida com base na análise de medidas repetidas longitudinais (Figuras 5 e 6). A porcentagem de pacientes que atingiram a perda de peso de  $\geq 5\%$  (ajustado) nas semanas 104 e 208 foi de  $23,8\%$  e  $10,2\%$ , respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA e  $2,8\%$  e  $1,8\%$ , respectivamente, para os pacientes tratados com glipizida.

Nas semanas 52, 104 e 208, a proporção de pacientes que interrompeu o tratamento ou foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior para glipizida mais metformina (3,6%, 21,6% e 44,9%, respectivamente) do que para FORXIGA mais metformina (0,2%, 14,5% e 39,4%, respectivamente). Nas semanas 52, 104 e 208, respectivamente, uma proporção significativamente menor de pacientes tratados com FORXIGA (3,5%, 4,3% e 5,0%) apresentou pelo menos um episódio de hipoglicemia, em comparação com glipizida (40,8% , 47,0% e 50%).

**Tabela 4: Resultados na semana 52 (LOCF\*) de um estudo ativo-controlado comparando FORXIGA à glipizida como adição à metformina**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>FORXIGA + metformina N=400<sup>†</sup></b>	<b>glipizida + metformina N=401<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Basal (média)	7,69	7,74
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,52	-0,52
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	0,00 <sup>§</sup>  (-0,11; 0,11)	
<b>Peso Corporal (kg)</b>		
Basal (média)	88,44	87,60
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-3,22	1,44
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-4,65 <sup>¶</sup>  (-5,14; -4,17)	
Porcentagem de pacientes que atingiram perda de peso > 5% (ajustada) (IC 95%)	33,3%  (28,7; 37,9)	2,5%  (1,0; 4,0)

\* LOCF: última observação levada adiante.

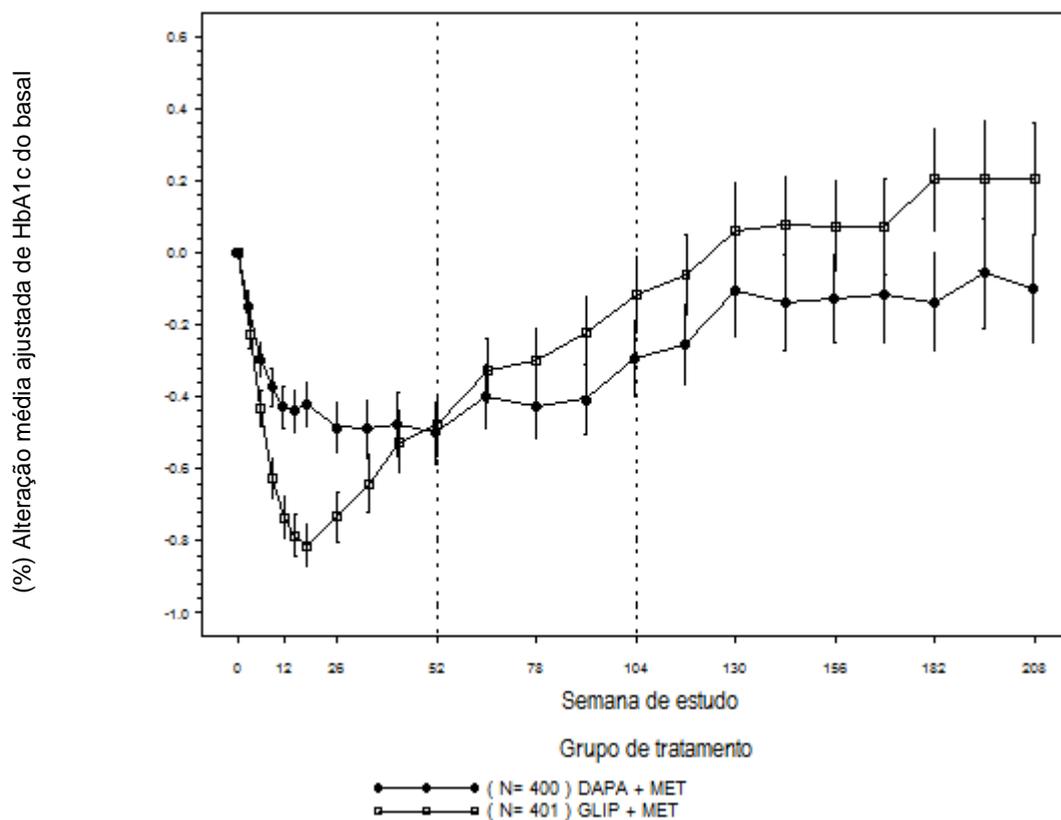
<sup>†</sup> Pacientes randomizados e tratados com medidas de eficácia basal e pelo menos uma pós-basal.

<sup>‡</sup> Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

<sup>§</sup> Não inferior a glipizida + metformina.

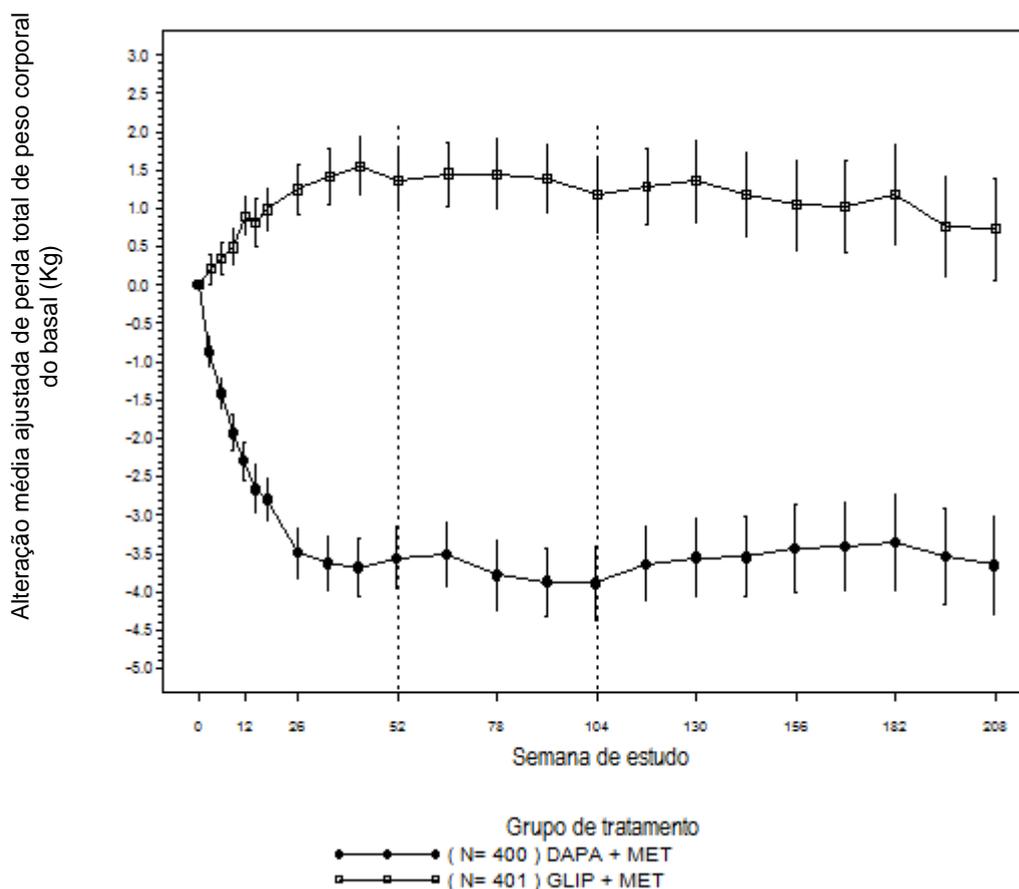
<sup>¶</sup> valor de p <0,0001.

**Figura 5:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo ativo-controlado de 208 semanas comparando FORXIGA à glipizida em adição à metformina (medidas repetidas longitudinais, excluindo dados após resgate)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração média ajustada do basal.

**Figura 6:** Alteração média ajustada do peso corporal (kg) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo ativo-controlado de 208 semanas comparando FORXIGA e glipizida em adição à metformina (medidas repetidas longitudinais, excluindo dados após resgate)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração média ajustada do basal.

- **Tratamento de combinação com outros Agentes Antidiabéticos**

#### **Tratamento de combinação com sulfonilureia**

Um total de 597 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7\%$  e  $\leq 10\%$ ) foi randomizado neste estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com glimepirida (uma sulfonilureia).

Pacientes recebendo pelo menos metade da dose máxima recomendada de glimepirida como monoterapia (4 mg) por pelo menos 8 semanas de período introdutório foram randomizados a dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5

mg ou 10 mg ou placebo em adição a glimepirida 4 mg por dia. Foi permitida titulação decrescente de glimepirida para 2 mg ou 0 mg na ocorrência de hipoglicemia durante o período de tratamento. Não foi permitida titulação crescente de glimepirida.

Em combinação com glimepirida, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, glicemia de jejum, GPP de 2 horas e redução significativa de peso corporal em comparação com placebo mais glimepirida na semana 24 (Tabela 5 e Figura 7). Na semana 48, a alteração média ajustada em relação ao basal na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal foi -0,73%, -28,8 mg/dL e -2,41 kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais glimepirida e -0,04%, 2,6 mg/dL, e -0,77 kg para pacientes tratados com placebo mais glimepirida na semana 48 com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se dados do período após o resgate.

Na semana 24, a proporção de pacientes que foi resgatada ou descontinuada por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta para o grupo placebo mais glimepirida (16,2%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais glimepirida (2,0%). Na semana 48 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes no grupo que recebeu placebo mais glimepirida (52,1%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes que receberam FORXIGA 10 mg mais glimepirida (18,4%).

#### **Tratamento de combinação com uma tiazolidinediona**

Um total de 420 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado (HbA1c  $\geq 7\%$  e  $\leq 10.5\%$ ) participou deste estudo de 24 semanas, placebo-controlado, com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com pioglitazona (uma tiazolidinediona) isolada. Pacientes recebendo uma dose estável de pioglitazona de 45 mg por dia (ou 30 mg por dia, se 45 mg por dia não fosse tolerado) por 12 semanas foram randomizados após um período introdutório de 2 semanas para receber 5 mg ou 10 mg de FORXIGA ou placebo em combinação às suas doses correntes de pioglitazona. Não foi permitida titulação da dose de FORXIGA ou pioglitazona durante o estudo.

Em combinação com pioglitazona, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, GPP de 2 horas, glicemia de jejum, na proporção de pacientes que alcançou HbA1c  $< 7\%$  e na redução significativa do peso corporal em comparação com placebo mais pioglitazona (ver Tabela 5 e Figura 8) na semana 24. O tratamento com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona levou a redução significativa na circunferência da cintura em comparação com o grupo que recebeu placebo mais pioglitazona. Na semana 48, as alterações médias ajustadas em relação ao basal na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal foram -1,21%, -33,1 mg/dL, e 0,69 kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona, e -0,54%, -13,1 mg/dL, e 2,99 kg para pacientes tratados com placebo com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se os dados após resgate.

A proporção de pacientes resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta no grupo do placebo mais pioglitazona (11,6%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais pioglitazona (3,7%) na semana 24. Na semana 48 (ajustado em relação ao basal), mais pacientes tratados com placebo mais pioglitazona (33,8%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona (11,8%).

### **Tratamento de combinação com insulina**

Um total de 808 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7,5\%$  e  $\leq 10,5\%$ ) foi randomizado neste estudo de 24 semanas, placebo-controlado com um período de extensão de 80 semanas, para avaliar FORXIGA como tratamento de combinação à insulina. Pacientes recebendo um regime estável de insulina, com uma dose média de pelo menos 30 UI de insulina injetável por dia, por um período de pelo menos 8 semanas antes da inclusão e recebendo no máximo 2 medicações antidiabéticas orais (ADOs), incluindo metformina, foram randomizados após completarem um período de inclusão de 2 semanas para receber dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em adição a sua dose corrente de insulina e outras ADOs quando aplicável. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de antidiabéticos orais de base. A titulação crescente ou decrescente de insulina só foi permitida durante a fase de tratamento em pacientes que não atingissem metas glicêmicas específicas. Modificações de dose da medicação cega do estudo ou ADOs não foram permitidas durante a fase de tratamento, com exceção de redução de antidiabéticos orais quando houvesse preocupações relativas à hipoglicemia após o término do tratamento com insulina.

No início do estudo, 50% dos pacientes estavam recebendo monoterapia com insulina em valores basais, enquanto 50% estavam recebendo 1 ou 2 antidiabéticos orais em adição à insulina. Na semana 24, a dose de 10 mg de FORXIGA forneceu melhora significativa na HbA1c e dose média de insulina, e uma significativa redução no peso corporal em comparação com placebo em combinação com insulina, com ou sem até 2 antidiabéticos orais (ver Tabela 5). O efeito de FORXIGA sobre a HbA1c foi similar em pacientes recebendo insulina isolada e pacientes recebendo insulina mais antidiabéticos orais.

Nas semanas 48 e 104, a alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c foi  $-0,93\%$  e  $-0,71\%$ , a alteração na glicemia de jejum foi  $-21,5$  mg/dL e  $-18,2$  mg/dL e a alteração no peso corporal foi  $-1,79$  kg e  $-1,97$  kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais insulina; a alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c foi  $-0,43\%$  e  $-0,06\%$ , a alteração na glicemia de jejum foi  $-4,4$  mg/dL e  $-11,2$  mg/dL e a alteração no peso corporal foi  $-0,18$  kg e  $0,91$  kg, respectivamente, para pacientes tratados com placebo mais insulina (ver Figura 9).

Na semana 24, uma proporção significativamente mais alta de pacientes recebendo FORXIGA 10 mg reduziu a dose de insulina em pelo menos 10% em comparação com placebo. A proporção de pacientes que necessitou de titulação crescente de sua dose de insulina ou descontinuou devido falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada em relação ao basal) foi mais alta para placebo mais insulina (29,2%) do que para FORXIGA 10 mg mais insulina (9,7%). Nas semanas 48 e 104, a dose de insulina permaneceu estável em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg com uma média de dose de 76 UI/dia, mas continuou a aumentar (aumento médio de 10,5 UI e 18,3 UI, respectivamente, em relação ao basal) nos pacientes tratados com placebo. Nas semanas 48 e 104 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo precisaram de titulação crescente com insulina para manter os níveis glicêmicos ou descontinuaram devido à falta de controle glicêmico (42,8% e 50,4%, respectivamente) em comparação com pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (15,3% e 25,5% respectivamente).

**Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Em combinação com sulfonilureia (glimepirida)</b>		
<b>População com intenção de tratar</b>	N=151 <sup>†</sup>	N=145 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (média)	8,07	8,15
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,82	-0,13
Diferença em relação ao placebo + glimepirida (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,68 <sup>§</sup> (-0,86; -0,51)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	31,7% <sup>§</sup>	13,0%
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	172,4	172,7
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-28,5	-2,0
Diferença em relação ao placebo + glimepirida (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-26,5 <sup>§</sup> (-33,5; -19,5)	
<b>GPP de 2 horas<sup>¶</sup> (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	329,6	324,1
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-60,6	-11,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-49,1 <sup>§</sup> (-64,1; -34,1)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		

**Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos**

<b>Parâmetro de eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>	<b>Placebo</b>
Basal (média)	80,56	80,94
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,26	-0,72
Diferença em relação ao placebo + glimepirida (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,54 <sup>§</sup> (-2,17; -0,92)	
<b>Em combinação com tiazolidinediona (pioglitazona)</b>		
<b>População com intenção de tratar</b>	N=140 <sup>#</sup>	N=139 <sup>#</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (média)	8,37	8,34
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,97	-0,42
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,55 <sup>§</sup> (-0,78; -0,31)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	38,8%**	22,4%
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	164,9	160,7
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-29,6	-5,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-24,1 <sup>§</sup> (-32,2; -16,1)	
<b>GPP de 2 horas<sup>¶¶</sup> (mg/dL)</b>		
Basal (média)	308,0	293,6
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-67,5	-14,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-53,3 <sup>§</sup> (-71,1; -35,6)	
<b>Peso corporal* (kg)</b>		
Basal (média)	84,82	86,40
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,14	1,64
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,78 <sup>§</sup> (-2,55; -1,02)	
Alteração em relação ao basal na circunferência de cintura (cm) (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,17**	1,38
<b>Em combinação com insulina com ou sem tratamento de até 2 antidiabéticos orais</b>		

**Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos**

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg	Placebo
<b>População com intenção de tratar</b>	N=194 <sup>†</sup>	N=193 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
Basal (média)	8,58	8,46
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,90	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,60 <sup>§</sup> (-0,74; -0,45)	
<b>Dose diária média de insulina (UD)<sup>††</sup></b>		
Basal (média)	77,96	73,96
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,16	5,08
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-6,23 <sup>§</sup> (-8,84; -3,63)	
Percentual de pacientes com redução da dose diária média de insulina de pelo menos 10% ajustada para o basal	19, 7% <sup>**</sup>	11,0%
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)*</b>		
Basal (média)	173,7	170,0
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-21,7	3,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-25,0 <sup>§</sup> (-34,3; -15,8)	
<b>Peso corporal (kg)*</b>		
Basal (média)	94,63	94,21
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,67	0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,68 <sup>§</sup> (-2,19; -1,18)	

\* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

† Pacientes randomizados e tratados com medidas basais e pelo menos 1 medida pós-basal de eficácia.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de p <0,0001 *versus* placebo.

¶ nível de GPP de 2 horas como resposta a um teste de tolerância oral à glicose de 75 g (TTOG).

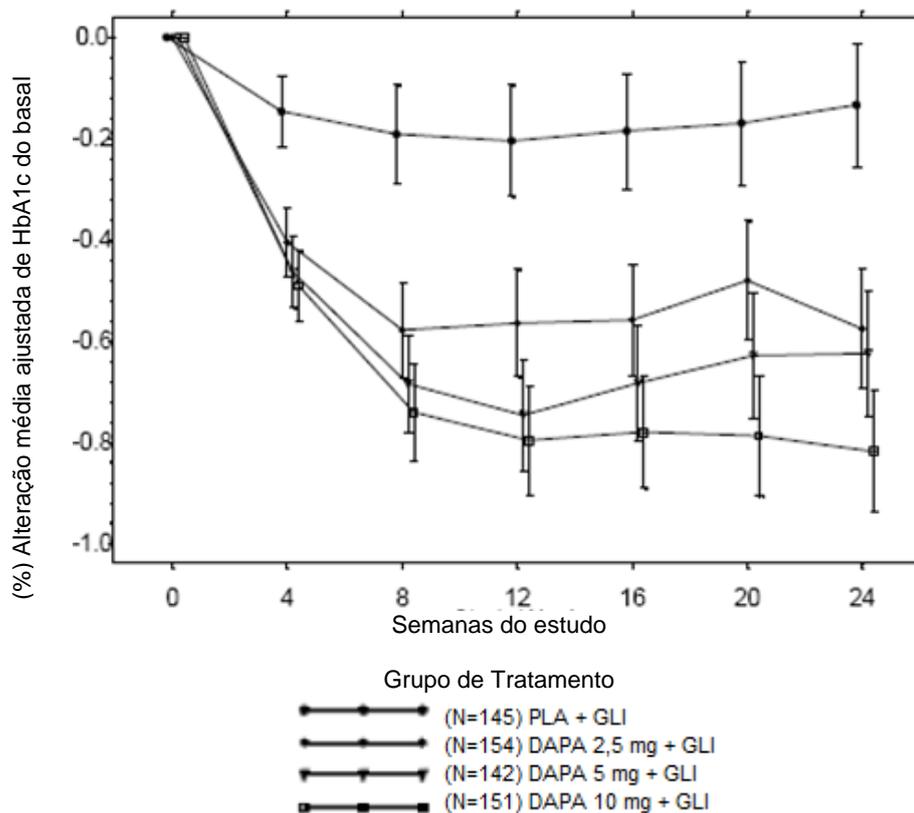
# Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação duplo-cega do estudo durante o período de curto-prazo, duplo-cego.

\*\* valor de p <0,05 *versus* placebo.

†† LOCF: última observação (após o resgate) levada adiante.

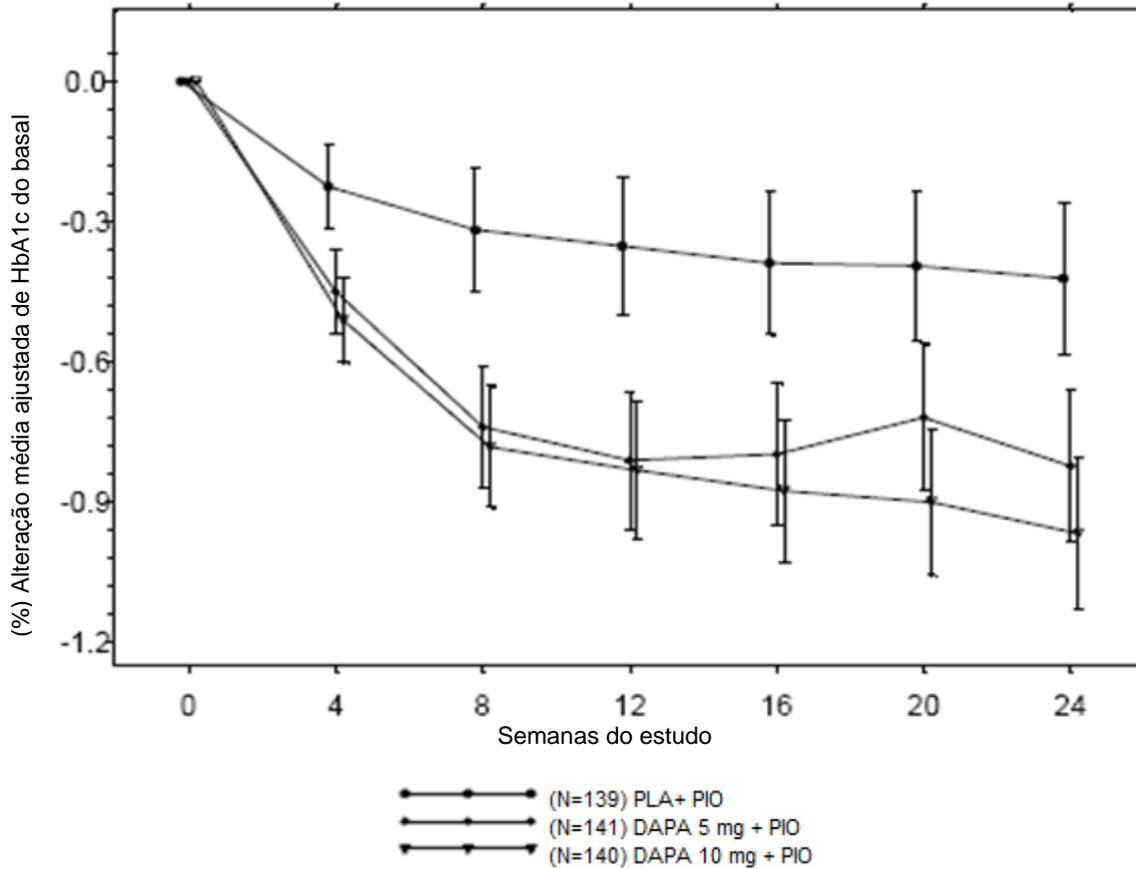
‡‡ ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas

**Figura 7:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) em um estudo placebo-controlado de FORXIGA em terapia de combinação com sulfonilureia (glimepirida)



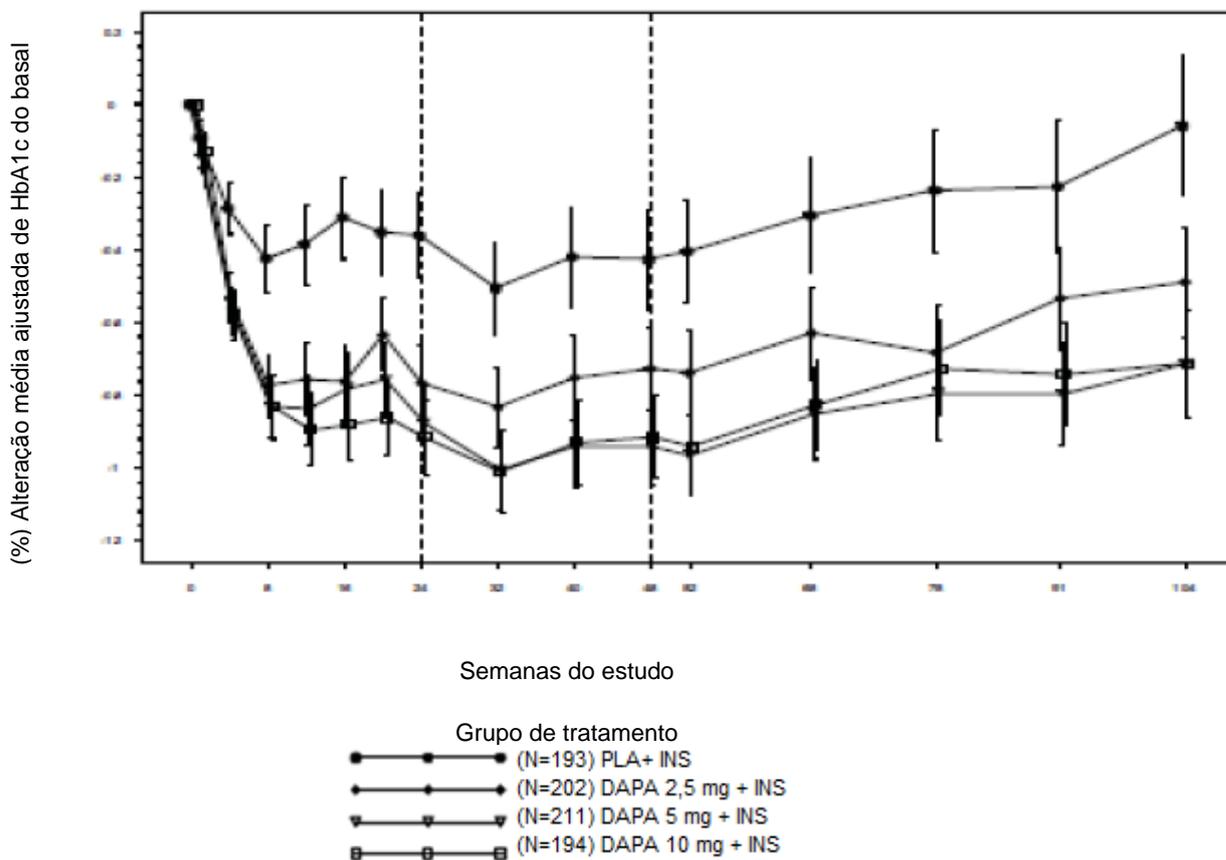
Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

**Figura 8:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) em um estudo placebo-controlado 24 semanas com FORXIGA em terapia de combinação com uma tiazolidinediona (pioglitazona)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

**Figura 9:** Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo placebo-controlado de 104 semanas com FORXIGA em terapia de combinação com insulina com ou sem até duas terapias antidiabéticas orais excluindo os dados após a titulação crescente das doses de insulina



Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

### Tratamento de combinação com sitagliptina isolada ou em adição à metformina

Um total de 452 pacientes com diabetes tipo 2 que era virgem de tratamento, ou que foi tratado inicialmente com metformina ou um inibidor da DPP4 isoladamente ou em combinação, e que apresentava controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7,0\%$  e  $\leq 10,0\%$  na randomização), participou do estudo de 24 semanas, controlado com placebo e com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com sitagliptina (um inibidor da DPP4) isoladamente ou em combinação com metformina.

Os pacientes elegíveis foram agrupados com base na presença ou ausência de tratamento anterior com metformina ( $\geq 1500$  mg/dia) e dentro de cada grupo, foram randomizados para FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina 100 mg, uma vez ao dia, ou placebo em adição à sitagliptina 100 mg uma vez ao dia. Os desfechos do estudo foram avaliados para FORXIGA 10 mg em comparação ao placebo independente do grupo (sitagliptina com ou sem metformina) e para cada grupo (sitagliptina isolada ou sitagliptina com metformina). Trinta e sete por cento

(37%) dos pacientes eram virgens de tratamento, 32% estavam em tratamento com metformina isolada, 13% estavam em tratamento com um inibidor da DPP4 isolado, e 18% estavam em tratamento com um inibidor da DPP4 com metformina. A titulação da dose de FORXIGA, sitagliptina ou metformina não foi permitida durante o estudo.

Em combinação com a sitagliptina (com ou sem metformina), FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, HbA1c nos pacientes com HbA1c  $\geq 8\%$  no basal, glicemia de jejum, e redução significativa do peso corporal comparado com o tratamento de placebo em adição à sitagliptina (com ou sem metformina) na semana 24 (ver Tabela 6).

Estas melhoras também foram observadas no grupo de pacientes que recebeu FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina isolada (n=110) em comparação aos que receberam placebo em adição à sitagliptina isolada (n=111), e no grupo de pacientes que recebeu FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina e metformina (n=113) em comparação aos que receberam placebo em adição à sitagliptina e metformina (n=113) (Tabela 6).

Na semana 48, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c, em pacientes com HbA1c  $\geq 8\%$  no basal, Glicemia de jejum, Glicemia Pós Prandial e peso corporal foi de  $-0,30\%$ ,  $-0,72\%$ ,  $-19,7$  mg/dL,  $-43,0$  mg/dL, e  $-2,03$  kg, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina com ou sem metformina, e  $0,38\%$ ,  $0,26\%$ ,  $13,4$  mg/dL,  $-12,1$  mg/dL, e  $0,18$  kg para os pacientes tratados com placebo mais sitagliptina com ou sem metformina com base na análise de medidas repetidas longitudinais, excluindo os dados após o resgate. Na semana 48 para o grupo de pacientes sem metformina, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina foi  $0,00\%$  e para os pacientes tratados com placebo em adição à sitagliptina foi de  $0,85\%$ . Para o grupo de pacientes com metformina, a variação da média ajustada para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina foi  $-0,44\%$  e para os pacientes tratados com placebo em adição à sitagliptina foi de  $0,15\%$  com base na análise de medidas repetidas longitudinais, excluindo os dados após o resgate.

A proporção de pacientes que foram resgatados ou que interromperam o tratamento nas semanas 24 e 48 por falta de controle glicêmico (ajustada para HbA1c basal) foi maior para sitagliptina com ou sem metformina ( $41,5\%$  e  $56,6\%$ ) em comparação ao FORXIGA 10 mg com ou sem metformina ( $18,8\%$  e  $32,7\%$ , respectivamente).

**Tabela 6: Resultados de um Estudos Controlado com Placebo de 24 Semanas (LOCF\*) de tratamento com FORXIGA em Adição Combinada à sitagliptina com ou sem metformina (análise total e dos grupos com ou sem metformina)**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>FORXIGA 10 mg + sitagliptina com ou sem metformina</b>	<b>Placebo + sitagliptina com ou sem metformina</b>	<b>FORXIGA 10 mg + sitagliptina</b>	<b>Placebo + sitagliptina</b>	<b>FORXIGA 10 mg + sitagliptina + metformina</b>	<b>Placebo + sitagliptina + metformina</b>
	<b>N=223<sup>†</sup></b>	<b>N=224<sup>†</sup></b>	<b>N=110<sup>†</sup></b>	<b>N=111<sup>†</sup></b>	<b>N=113<sup>†</sup></b>	<b>N=113<sup>†</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>						
Basal (média)	7,90	7,97	7,99	8,07	7,80	7,87
Variação em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,45	0,04	-0,47	0,10	-0,43	-0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-0,48§ (-0,62, -0,34)		-0,56§ (-0,79, -0,34)		-0,40§ (-0,58, -0,23)	
Variação em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c ≥8% no basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,80§ (N= 94)	0,03 (N= 99)	-0,81§	0,06	-0,79§	0,0

<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>						
Basal (média)	161,7	163,1	157,3	161,5	165,9	164,7
Varição em relação ao basal na Semana 24 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-24,1	3,8	-22,0	4,6	-26,2	3,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-27,9 <sup>§</sup> (-34,5, -21,4)		-26,6 <sup>§</sup> (-36,3, -16,85)		-29,2 <sup>§</sup> (-38,0, -20,4)	
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Basal (média)	91,02	89,23	88,01	84,20	93,95	94,17
Varição em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,14	-0,26	-1,91	-0,06	-2,35	-0,47
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-1,89 <sup>§</sup> (-2,37, -1,40)		-1,85 <sup>§</sup> (-2,47, -1,23)		-1,87 <sup>§</sup> (-2,61, -1,13)	
<b>PAS sentado na semana 8 em pacientes com PAS sentada no basal ≥130 mmHg (mmHg)</b>						
Basal (média)	140,5 (N=111)	139,3 (N=101)	138,5	137,9	141,9	140,3
Varição em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-6,0	-5,1	-6,6	-4,2	-5,3	-5,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-0,86 (-3,8, 2,0)		-2,4 (-6,4, 1,7)		0,2 (-3,85, 4,32)	
<b>GPP de 2 horas <sup>¶</sup>(mg/dL)</b>						
Basal (média)	227,8	226,3	225,3	231,2	230,2	221,0
Varição em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-47,7	-4,8	-46,3	-2,6	-48,9	-7,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-42,9 (-52,1, -33,8)		-43,7 (-55,9, -31,5)		-41,6 (-55,4, -27,8)	

Pacientes com redução na HbA1c $\geq$ 0,7% (% ajustado)	35,4%	16,6%	42,8	17,2	28,0	16,0
---	-------	-------	------	------	------	------

HbA1c: hemoglobina glicada. GPP: glicemia pós prandial; PAS: pressão arterial sistólica

\* LOCF: última observação (antes do resgate nos pacientes resgatados) levada adiante.

† Pacientes randomizados e tratados com medida basal e pelo uma medida de eficácia pós-basal.

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de p <0,0001 versus placebo.

¶ Nível de GPP de 2 horas como resposta ao teste de tolerância oral de à 75 gramas de glicose (TOTG).

- **Estudos de suporte**

### **Uso em paciente com diabetes tipo 2 e hipertensão**

Em 2 estudos de 12 semanas, controlado por placebo, um total de 1062 pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão inadequadamente controlados foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo. Os pacientes com hipertensão inadequadamente controlada (pressão arterial sistólica sentada  $\geq$ 140 e <165 mmHg, pressão arterial diastólica sentada  $\geq$ 85 e <105 mmHg e pressão arterial média de 24 horas  $\geq$ 130/80 mmHg) apesar de tratamento prévio estável com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) - (isoladamente – estudo 1 – ou em combinação com terapia anti-hipertensiva adicional – estudo 2), bem como com controle glicêmico inadequado (HbA1c  $\geq$ 7,0% e  $\leq$ 10.5%) apesar de tratamento prévio estável com terapia antidiabética oral ou insulina (isoladamente ou em combinação) antes do início do estudo, foram elegíveis para esses estudos. Durante os estudos, não foi permitido ajuste na terapia antidiabética ou anti-hipertensiva. Nestes 2 estudos, 527 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 535 com placebo. Os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo também receberam as seguintes medicações para controle da pressão sanguínea, que foram balanceadas entre os grupos de tratamento: inibidores da ECA (64%), BRAs (36%), diuréticos tiazídicos (16%), bloqueadores dos canais de cálcio (9%) e beta-bloqueadores (6%).

Na semana 12, em ambos os estudos, o tratamento com FORXIGA 10 mg em adição ao tratamento habitual promoveu melhora significativa nos valores de HbA1c e reduções significativas na pressão arterial sistólica sentada em comparação com o tratamento com placebo, em adição ao tratamento habitual (Tabela 7). Foram observadas reduções consistentes na média de 24 horas da pressão arterial sistólica ambulatorial em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com o tratamento com placebo. Foi observado também uma pequena redução na pressão arterial diastólica sentada em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg que não foi estatisticamente significativa comparado com o placebo.

**Tabela 7: Resultados de 2 Estudos de 12 Semanas Controlados com Placebo de tratamento com FORXIGA em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão**

Parâmetro de eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento habitual N=302 <sup>†</sup>	Placebo + tratament o habitual N=311 <sup>†</sup>	FORXIGA 10 mg + tratamento habitual N=225 <sup>†</sup>	Placebo + tratamento habitual N=224 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) (ALMR)*</b>				
Basal (média)	8,1	8,0	8,1	8,0
Varição em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,6	-0,1	-0,6	0,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-0,5 <sup>§</sup> (-0,6; -0,3)		-0,6 <sup>§</sup> (-0,8; -0,5)	
<b>Pressão arterial sistólica sentada (mmHg) (ALMR)*</b>				
Basal (média)	149,8	149,5	151,0	151,3
Varição em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-10,4	-7,3	-11,9	-7,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC de 95%)	-3,1 <sup>¶</sup> (-4,9; -1,2)		-4,3 <sup>¶</sup> (-6,5; -2,0)	

\* ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas

<sup>†</sup> Todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período duplo-cego curto.

<sup>‡</sup> Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal

<sup>§</sup> p-value <0,0001.

<sup>¶</sup> p-value <0,05.

# LOCF: última observação avançada

### Pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada

Um estudo em pacientes com diabetes tipo 2 com insuficiência renal moderada foi concluído para avaliar os parâmetros glicêmico e de segurança nessa população. O tratamento com FORXIGA não foi associado às melhoras clinicamente relevantes ou estatisticamente significativas na HbA1c comparado com placebo na população em geral estudada na semana 24. Resultados similares foram observados na semana 104. (ver item Reações Adversas – Pacientes com Insuficiência Renal).

### Absortometria radiológica de dupla energia em pacientes com diabetes tipo 2

Devido ao mecanismo de ação de FORXIGA, foi realizado um estudo para avaliar a composição corporal e a densidade mineral óssea em 182 pacientes com diabetes tipo 2. O tratamento com FORXIGA 10 mg em adição à metformina por um período de 24 semanas proporcionou melhora significativa em comparação com placebo

mais metformina, respectivamente, no peso corporal (alteração média em relação ao basal: -2,96 kg versus -0,88 kg), circunferência da cintura (alteração média em relação ao basal: -2,51 cm versus -0,99 cm) e massa de gordura corporal medida por DXA (alteração média em relação ao basal -2,22 kg vs. -0,74 kg) em vez de perda de tecido magro ou fluido. O tratamento com FORXIGA mais metformina mostrou uma redução numérica no tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina (322,6 cm<sup>3</sup> vs. 8,7 cm<sup>3</sup>) em um subestudo com ressonância magnética (RNM). A semana 24 foi analisada usando a última observação conduzida incluindo a análise dos dados após o resgate (LOCF).

Na semana 24, dois pacientes (2,2%) do grupo placebo mais metformina e nenhum paciente de FORXIGA 10 mg mais metformina foram resgatados por falta de controle glicêmico.

Nas semanas 50 e 102, houve sustentação da melhora no grupo de FORXIGA 10 mg em adição à metformina em comparação com o grupo placebo mais metformina para o peso corporal (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: -4,39 kg vs. -2,03 kg, alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: -4,54 kg vs. -2,12 kg), circunferência da cintura (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: -5,0 cm vs. -3,0 cm; alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: -5,0 cm vs. -2,9 centímetros) e massa de gordura corporal medida por DXA na semana 102 (alteração média em relação ao basal: -2,80 kg vs. -1,46 kg) com base na análise das medidas repetidas longitudinais incluindo dados após resgate. Em um subestudo de ressonância magnética nas semanas 50 e 102, o tratamento com FORXIGA e metformina mostraram uma diminuição numérica do tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: -120,0 cm<sup>3</sup> vs. 61,5 cm<sup>3</sup>; alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: -214,9 cm<sup>3</sup> vs. -22,3 cm<sup>3</sup>).

A proporção de pacientes na semana 50 (não ajustada em relação ao basal de HbA1c) e semana 102 (ajustada em relação ao basal de HbA1c), que foram resgatados ou descontinuados por falta de controle da glicemia foi maior no grupo placebo mais metformina (6,6% e 33,2%, respectivamente) do que no grupo de FORXIGA 10 mg mais metformina (2,2% e 13,5%, respectivamente).

Em uma extensão desse estudo para a semana 50, não houve alterações na densidade mineral óssea para coluna lombar, colo do fêmur, ou quadril observado em qualquer dos grupos de tratamento (redução média em relação ao basal para todas as regiões anatômicas <0,5%). Não houve alteração na densidade mineral óssea em ambos os grupos de tratamento até a semana 102 (redução média em relação ao basal para todas as regiões anatômicas < 1,0%). Não houve alterações clinicamente significativas nos marcadores de reabsorção óssea ou formação óssea.

### **Pacientes com diabetes e doença cardiovascular**

Em dois estudos placebo controlado de 24 semanas com extensão de prazo de 80 semanas, um total de 1887 pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo.

Os pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas, e controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7,0\%$  e  $\leq 10,0\%$ ), apesar de tratamento estável pré-existente com antidiabéticos orais ou insulina (isoladamente ou em combinação) antes da entrada no estudo, foram elegíveis para estes estudos e estratificados de acordo a idade ( $< 65$  anos ou  $\geq 65$  anos), uso de insulina (sim ou não), e data do evento cardiovascular mais recente qualificado ( $> 1$  ano ou  $< 1$  ano antes da inscrição). Ao longo dos 2 estudos, 942 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 945 com placebo. Noventa e seis por cento (96%) dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg entre os 2 estudos tinham hipertensão na entrada do estudo e a maioria por mais de 10 anos de duração. O evento cardiovascular qualificado mais comum foi doença cardíaca coronariana (75%) ou acidente vascular cerebral (22%). Aproximadamente 19% dos pacientes receberam diuréticos de alça na entrada e 15% tinham insuficiência cardíaca congestiva (2% tinham NYHA Classe III). Aproximadamente 37% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg também receberam metformina e um antidiabético oral adicional (sulfonilureia, tiazolidinediona, inibidor DPP4 ou outro antidiabético oral, com ou sem insulina na entrada), 39% receberam insulina e mais pelo menos um antidiabético oral e 18% receberam apenas insulina.

Na semana 24 para ambos os estudos, quando adicionado aos tratamentos antidiabéticos pré-existentes, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa para os desfechos coprimários de HbA1c e somou benefício clínico em comparação ao placebo. O benefício clínico combinado foi definido como a proporção de pacientes com queda absoluta do basal de 0,5% em HbA1c, uma queda relativa do peso corporal total do basal de pelo menos 3% e uma queda absoluta da pressão arterial sistólica na posição sentado quando comparado ao valor basal de pelo menos 3 mmHg (Tabela 8). Reduções significativas no peso corporal total e pressão arterial sistólica na posição sentado também foram observados em pacientes tratados com FORXIGA em comparação com o placebo.

Na semana 52 e 104 para o estudo 1, a alteração da média ajustada em relação ao basal em HbA1c, a pressão arterial sistólica na posição sentado e alteração da porcentagem de ajuste em relação ao basal do peso corporal foram -0,44% e -0,41%, -3,40 e -2,64 mmHg, e -2,89% e -3,53%, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais tratamento habitual com base na análise de medidas repetidas longitudinais. Os números correspondentes para pacientes tratados com placebo mais o tratamento habitual foram de 0,22% e 0,50%, 0,18 mmHg e 1,54 mmHg, e -0,29% e -0,02%. Na semana 52 e semana 104, a composição percentual de benefício clínico foi ainda mais elevada no grupo FORXIGA 10 mg (6,6% e 3,8%) do que no grupo placebo (0,7% e 0,5%).

Nas semanas 24, 52 e 104 do estudo 1, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior no grupo placebo mais tratamento habitual (24,0%, 51,8% e 57,3 %, respectivamente) do que com FORXIGA 10 mg mais grupo de tratamento habitual (7,8%, 24,6% e 31,8%, respectivamente).

Na semana 52 e 104 para o estudos 2, a alteração da média ajustada em relação ao basal em HbA1c, a pressão arterial sistólica na posição sentado e alteração da porcentagem de ajuste em relação ao basal do peso corporal foram -0,47% e -0,37%, -3,56 e -1,96 mmHg, e -3,20% e -3,51%, respectivamente, para os doentes tratados com FORXIGA 10 mg mais tratamento habitual com base na análise de medidas repetidas longitudinais. Os números correspondentes para pacientes tratados com placebo mais o tratamento habitual foram de 0,03% e -0,18%, -0,91 mmHg e -0,37 mmHg, e -1,12% e -0,65%. Na semana 52 e semana 104, a composição percentual de benefício clínico foi ainda mais elevada no grupo FORXIGA 10 mg (10,6% e 4,2%) do que no grupo placebo (3,1% e 1,1%).

Nas semanas 24, 52 e 104 do estudo 2, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior no grupo placebo mais tratamento habitual (22,3%, 43,6% e 50,5%, respectivamente) do que com FORXIGA 10 mg mais grupo de tratamento habitual (7,6%, 18,7% e 27,5%, respectivamente).

**Tabela 8: Resultados na semana 24 (LOCF\*) em dois estudos placebo-controlados comparando FORXIGA a placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular**

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 <sup>†</sup>	N=459 <sup>†</sup>	N=480 <sup>†</sup>	N=482 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>				
Basal (média)	8,18	8,08	8,04	8,07
Alteração em relação ao basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,38	0,08	-0,33	0,07
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,46 <sup>§</sup> (-0,56; -0,37)		-0,40 <sup>§</sup> (-0,50; -0,30)	
<b>Responsivos do benefício clínico combinado (%)</b>	11,7	0,9	10,0	1,9
Diferença em relação ao placebo (%) ajustada)	9,9 <sup>§</sup>		7,0 <sup>§</sup>	
<b>Componentes do desfecho composto (%)</b>				

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 <sup>†</sup>	N=459 <sup>†</sup>	N=480 <sup>†</sup>	N=482 <sup>†</sup>
Pacientes com redução absoluta de HbA1c $\geq$ 0,5% (% ajustada)	46,2	19,7	42,2	21,2
Pacientes com redução do peso corporal de pelo menos 3% do basal (% ajustada)	40,0	13,9	41,3	15,4
Pacientes com redução absoluta da pressão arterial sistólica $\geq$ 3mmHg (% ajustada)	49,1	41,6	46,2	40,9
<b>Peso Corporal (kg)</b>				
Basal (média)	92,63	93,59	94,53	93,22
Alteração em relação ao basal (porcentagem ajustada <sup>‡</sup> )	-2,56	-0,30	-2,53	-0,61
Diferença em relação ao placebo (porcentagem ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-2,27 <sup>§</sup> (-2,64; -1,89)		-1,93 <sup>§</sup> (-2,31; -1,54)	
Perda de peso corporal de pelo menos 5% em pacientes com IMC $\geq$ 27 kg/m <sup>2</sup> (%)	16,5 <sup>§</sup>	4,0	18,4 <sup>§</sup>	4,8
<b>Pressão arterial sistólica em posição sentado (mmHg)</b>				
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada <sup>‡</sup> )	-2,99	-1,03	-2,70	0,32
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-1,95 <sup>¶</sup> (-3,56; -0,34)		-3,02 <sup>¶</sup> (-4,59; -1,46)	
Alteração na pressão arterial sistólica em posição sentada do basal (mmHg) na semana 8 em pacientes com pressão arterial sistólica basal $\geq$ 130 mmHg (média ajustada <sup>‡</sup> )	-	-	-5,33 <sup>¶</sup>	-1,89

\* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

- † Pacientes randomizados e tratados com medidas basais e pelo menos 1 medida pós-basal de eficácia.
- ‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.
- § valor de  $p < 0,0001$ .
- ¶ valor de  $p < 0,05$ .

Na semana 24, os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg nos grupos etários pré-definidos ( $<65$  e  $\geq 65$  anos de idade) também apresentaram melhoras significativas nos desfechos coprimários de HbA1c e benefício clínico combinado em comparação com o placebo nos dois estudos. Uma redução significativa no peso corporal total também foi observada em ambos os grupos etários e uma redução significativa da pressão arterial sistólica em posição sentado em pacientes com menos de 65 anos tratados com FORXIGA 10 mg, comparado com o placebo na semana 24. Esses efeitos foram mantidos nas semanas 52 e 104.

### **Pressão sanguínea**

Na semana 24 de 11 estudos clínicos, o tratamento com FORXIGA 10 mg diminuiu a pressão arterial sistólica placebo-coriçada em média de 1,3 a 5,3 mmHg do basal em todos os estudos de monoterapia e terapia de combinação placebo-controlada.

Nos dois estudos específicos em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, o tratamento com FORXIGA 10 mg diminuiu significativamente a pressão arterial sistólica placebo-coriçada em média de 2,0 a 3,0 mmHg do basal na semana 24 (ver Tabela 8) e manteve durante a semana 104.

Nos 2 estudos realizados em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, o tratamento com FORXIGA 10 mg diminuiu significativamente a pressão arterial sistólica em 3.0 a 4.0 mmHg em média do valor basal (valor corriçado, considerando o efeito do placebo) na semana 12 (Tabela 7).

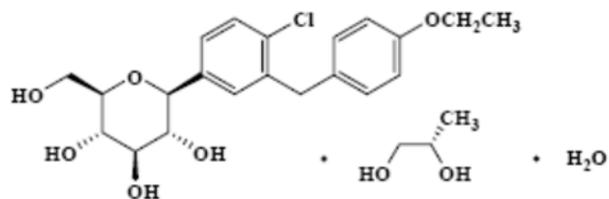
## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Descrição**

FORXIGA (dapagliflozina) é um inibidor potente, altamente seletivo e ativo por via oral, do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador responsável pela reabsorção da glicose renal.

A dapagliflozina é descrita quimicamente como D-glucitol, 1,5-anidro-1-C-[4-cloro-3-[(4-ethoxifenil)metil]fenil]-, (1*S*)-, conjugado a (2*S*)-1,2-propanodiol, hidrato (1:1:1). A fórmula empírica é  $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$  e o peso molecular é 502,98. A fórmula estrutural é:



### Mecanismo de Ação

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 reduzindo a reabsorção renal de glicose e levando à excreção do excesso dessa glicose na urina (glicosúria). FORXIGA é disponibilizado para uso por via oral e requer administração uma vez ao dia.

SGLT2 é expresso seletivamente nos rins, sem expressão detectada em mais de 70 outros tecidos, incluindo fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. SGLT2 é o transportador predominantemente responsável pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. Apesar da presença de hiperglicemia no diabetes mellitus tipo 2, a reabsorção da glicose filtrada continua. A dapagliflozina reduz o transporte tubular máximo de glicose em 55% e reduz a reabsorção renal da glicose de tal modo que esta aparece na urina em níveis normais de glicose no plasma. Dessa forma a dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicose em jejum como pós-prandiais por redução da reabsorção da glicose renal levando a excreção urinária do excesso de glicose. Essa excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, continua ao longo do intervalo de 24 horas entre doses e se mantém ao longo de todo o tratamento. A quantidade de glicose removida pelo rim por esse mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular (TFG). Assim, em sujeitos saudáveis com glicose normal, dapagliflozina apresenta baixa propensão para causar hipoglicemia. A dapagliflozina não prejudica a produção normal endógena de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção e da ação da insulina. Ao longo do tempo, a melhoria na função das células beta (HOMA-2) tem sido observada em estudos clínicos com dapagliflozina.

A glicosúria induzida pela dapagliflozina é associada à perda calórica e redução do peso. A maior parte da redução de peso é devida à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral, e não de tecido magro ou perda de fluidos, conforme demonstrado pela DXA e RNM. A inibição do cotransporte de sódio-glicose pela dapagliflozina também é associada à diurese leve e natriurese transitória.

A dapagliflozina não inibe outros transportadores importantes de glicose no que diz respeito ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é maior que 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose.

## **Farmacodinâmica**

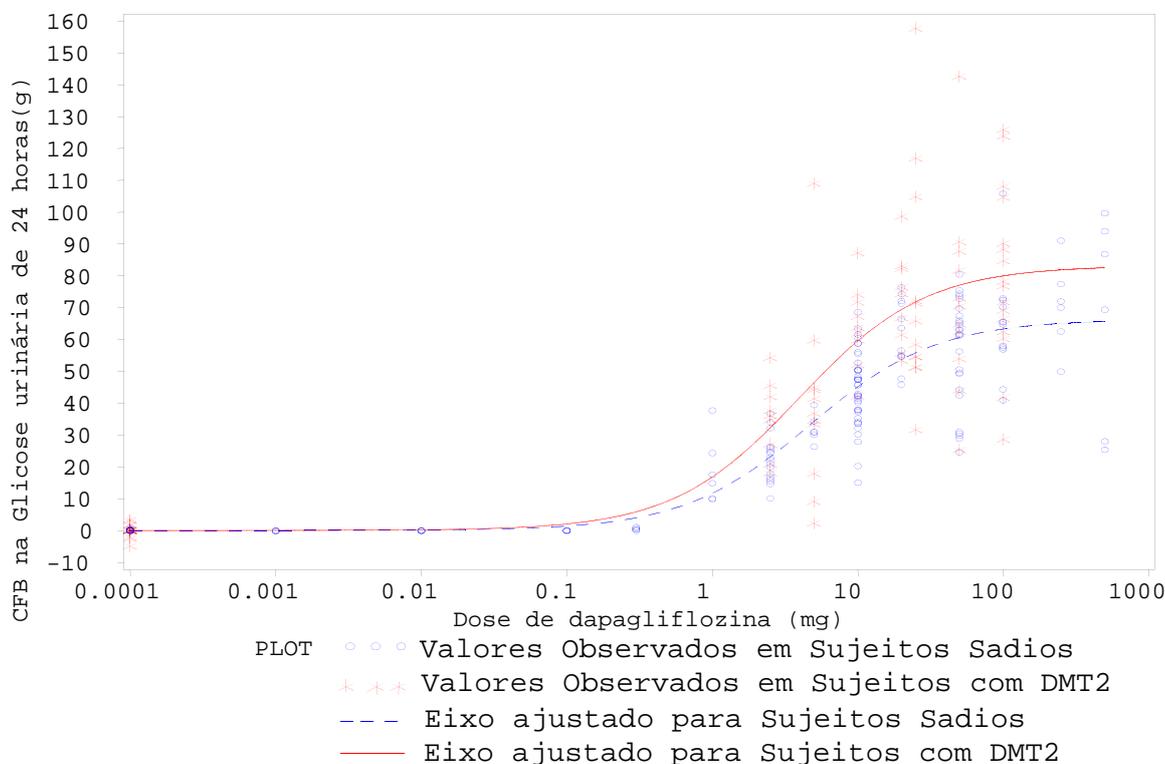
### **Geral**

Foram observadas elevações na quantidade de glicose excretada na urina em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 após a administração da dapagliflozina (Figura 10). Aproximadamente 70 g de glicose foi excretada na urina por dia (correspondendo a 280 kcal/dia) com uma dose de 10 mg/dia de dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por 12 semanas. Esta taxa de eliminação de glicose chegou à máxima excreção observada com 20 mg/dia de dapagliflozina. Foram observadas evidências de excreção prolongada de glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que receberam dapagliflozina 10 mg/dia por até 2 anos.

Essa excreção urinária de glicose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e aumentos no volume urinário. Volume urinário aumentado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com FORXIGA 10 mg ainda estava presente em 12 semanas e chegou a aproximadamente 375 mL/dia. O aumento no volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio não associado com alterações nas concentrações séricas de sódio.

A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (por 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução na concentração de ácido úrico sérico. Em 24 semanas, as reduções nas concentrações séricas de ácido úrico variaram de 0,33 mg/dL a 0,87 mg/dL.

**Figura 10: Gráfico de dispersão e eixo ajustado da alteração em relação ao basal da quantidade de glicose urinária em 24 horas vs dose de dapagliflozina em indivíduos saudios e indivíduos com DMT2 (Plotagem semi-logarítmica)**



### Eletrofisiologia Cardíaca

A dapagliflozina não foi associada ao prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc em doses diárias de até 150 mg (15 vezes a dose recomendada) em um estudo com sujeitos saudios. Além disso, não foi observado efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTc após doses únicas de até 500 mg (50 vezes a dose recomendada) de dapagliflozina em indivíduos saudios.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Absorção

A dapagliflozina é rapidamente bem absorvida após a administração oral e pode ser administrada na presença ou ausência de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas de dapagliflozina ( $C_{max}$ ) são usualmente alcançadas dentro de 2 horas após a administração em jejum. Os valores de  $C_{max}$  e área sob a curva (AUC) aumentaram em proporção direta ao incremento na dose de dapagliflozina. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração da dose de 10 mg é de 78%. Os alimentos possuem efeitos relativamente

modestos sobre a farmacocinética da dapagliflozina em sujeitos sadios. A administração com refeições ricas em gordura reduz a  $C_{max}$  da dapagliflozina em até 50% e prolonga o  $T_{max}$  em aproximadamente 1 hora, mas não altera a AUC em comparação com a administração em jejum. Essas alterações não são consideradas clinicamente significativas.

### **Distribuição**

Aproximadamente 91% de dapagliflozina liga-se a proteínas. A ligação proteica não é alterada em vários estados patológicos (por exemplo, insuficiência renal ou hepática).

### **Metabolismo**

A dapagliflozina é um glicosídeo ligado a carbono, significando que o componente aglicona é ligado à glicose por uma ligação carbono-carbono, conferindo, assim, estabilidade contra a enzima glicosidase. A meia-vida plasmática terminal média ( $t_{1/2}$ ) para a dapagliflozina é de 12,9 horas após uma dose oral única de FORXIGA 10 mg a indivíduos sadios. A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para liberar dapagliflozina 3-O-glicuronídeo que é um metabólito inativo. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo foi responsável por 61% de uma dose de 50 mg de [14C]-dapagliflozina e é o componente predominante relacionado à droga no plasma humano, correspondendo por 42% [com base na ASC (0-12 h)] da radioatividade plasmática total, similar à contribuição de 39% pela droga-mãe. Com base na AUC, nenhum outro metabólito representa radioatividade total no plasma > 5%. Nenhum outro metabólito correspondeu por mais que 5% da radioatividade plasmática total em nenhuma das medidas avaliadas. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo ou outros metabólitos não contribuem com os efeitos redutores de glicemia. A formação de dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e nos rins, e o metabolismo mediado pela CYP é uma via de depuração pouco representativa em seres humanos.

### **Eliminação**

A dapagliflozina e os metabólitos relacionados são eliminados primariamente via excreção urinária, dos quais menos de 2% são dapagliflozina inalterada. Após a administração de uma dose de 50 mg de [14C]-dapagliflozina, 96% é recuperado, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose é excretada na forma de droga inalterada.

### **Populações Específicas**

Com base nas análises farmacocinéticas, não são recomendados ajustes de dose para insuficiência renal leve ou moderada; insuficiência hepática leve, moderada ou grave; idade, sexo, raça e peso corporal.

**Insuficiência renal**

FORXIGA não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (TFGe persistentemente  $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ou ClCr persistentemente  $< 60 \text{ mL/min}$ ) (ver itens Posologia e Advertências e Precauções). Em estado de equilíbrio (20 mg de dapagliflozina uma vez ao dia por 7 dias), pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve, moderada ou grave (de acordo com a determinação pela depuração do iohexol) apresentaram exposições sistêmicas médias à dapagliflozina 32%, 60% e 87% mais altas, respectivamente, do que os pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal. Com dapagliflozina na dose de 20 mg uma vez ao dia, a exposição sistêmica mais alta à dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal não resultou em uma depuração de glicose ou excreção de glicose proporcionalmente mais alta em 24 horas. A depuração renal de glicose e excreção de glicose em 24 horas foram mais baixas em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave do que em pacientes com função renal normal e insuficiência renal leve. A excreção urinária de glicose em 24 h em estado de equilíbrio foi altamente dependente da função renal e 85, 52, 18 e 11 g de glicose/dia foram excretados pelos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e função renal normal ou insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Não se observaram diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre os grupos de insuficiência renal ou em comparação a sujeitos saudáveis. O impacto da hemodiálise sobre a exposição à dapagliflozina não é conhecido.

**Insuficiência Hepática**

Para as recomendações de dose a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave ver item Posologia. Um estudo de farmacologia clínica de dose única (10 mg) de dapagliflozina foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh classes A, B e C, respectivamente) e controles saudáveis correspondentes para comparação das características farmacocinéticas da dapagliflozina entre essas populações. Não se observaram diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre pacientes com insuficiência hepática em comparação a pacientes saudáveis. Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada,  $C_{\text{max}}$  e ASC médios da dapagliflozina foram até 12% e 36% mais altas, respectivamente, em comparação aos pacientes saudáveis controle correspondentes. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas e não é proposto ajuste de dose da dapagliflozina de dose usual de 10 mg uma vez ao dia para essas populações. Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C),  $C_{\text{max}}$  e ASC médios da dapagliflozina foram até 40% e 67% mais altas do que os controles saudáveis correspondentes, respectivamente. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática grave. Entretanto, o risco-benefício para o uso de dapagliflozina em pacientes com insuficiência hepática grave deve ser avaliado individualmente, uma vez que a segurança e a eficácia da dapagliflozina não foram estudadas especificamente nessa população.

**Idosos**

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base na idade. O efeito da idade (jovens:  $\geq 18$  a  $< 40$  anos [n=105] e idosos:  $\geq 65$  anos [n=224]) foi avaliado como uma covariável em um modelo de farmacocinética populacional e comparado a pacientes com  $\geq 40$  a  $< 65$  anos utilizando-se dados de estudos com indivíduos sadios e pacientes. A exposição sistêmica média à dapagliflozina (ASC) em pacientes jovens foi estimada como sendo 10,4% mais baixa que no grupo de referência [IC 90%: 87,9, 92.2%] e 25% mais alta em pacientes idosos em comparação com o grupo de referência [IC 90%: 123, 129%]. Essas diferenças na exposição sistêmica não foram consideradas clinicamente significativas.

**Pediatria e adolescência**

A farmacocinética na população pediátrica e adolescente não foi estudada.

**Sexo**

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base no sexo do paciente. O sexo do paciente foi avaliado como uma co-variável em um modelo farmacocinético populacional utilizando-se dados de indivíduos sadios e estudos em pacientes. A AUC média da dapagliflozina em mulheres (n=619) foi estimada como sendo 22% mais alta do que em homens (n=634) [IC 90%: 117,124].

**Raça**

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base na raça. A raça (branca, negra ou asiática) foi avaliada como uma co-variável em um modelo de farmacocinética populacional utilizando-se dados de estudos com indivíduos sadios e com pacientes. As diferenças nas exposições sistêmicas entre essas raças foram pequenas. Em comparação com brancos (n=1147), indivíduos asiáticos (n=47) não mostraram diferenças na média estimada de exposições sistêmicas a dapagliflozina [faixa IC 90%; 3,7% inferior, 1% superior]. Em comparação com brancos, indivíduos negros (n=43) apresentaram média estimada de exposições sistêmicas 4,9% mais baixas [faixa IC 90%; 7,7% inferior, 3,7% inferior].

**Peso Corporal**

Não são recomendados ajustes na dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base no peso.

Em uma análise de farmacocinética populacional utilizando dados de estudos com indivíduos saudáveis e com pacientes, as exposições sistêmicas em indivíduos com alto peso corporal ( $\geq 120$  kg,  $n=91$ ) foram estimadas em 78,3% [IC 90%; 78,2%, 83,2%] daqueles dos indivíduos de referência com peso corporal entre 75 e 100 kg. Esta diferença é considerada pequena e, portanto, não é recomendado ajuste de dose para a dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto peso corporal ( $\geq 120$ kg).

Indivíduos com baixo peso corporal ( $<50$  kg) não foram bem representados nos estudos com indivíduos saudáveis e com pacientes usados na análise farmacocinética populacional. Portanto, as exposições sistêmicas à dapagliflozina foram simuladas com um grande número de indivíduos. As exposições sistêmicas médias simuladas em indivíduos com baixo peso corporal foram estimadas como sendo 29% mais altas do que em indivíduos com o peso corporal do grupo de referência. Esta diferença é considerada pequena e com base nesses achados, não se recomenda ajuste de dose para a dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com baixo peso corporal ( $<50$  kg).

### **Dados de segurança pré-clínica**

#### **Carcinogênese, Mutagênese e Redução da Fertilidade**

A dapagliflozina não induziu tumores em camundongos ou ratos em qualquer das doses avaliadas em estudos de carcinogenicidade de 2 anos. As doses orais a camundongos consistiram de 5, 15 e 40 mg/kg/dia em machos e 2, 10 e 20 mg/kg/dia em fêmeas e as doses orais em ratos foram 0,5, 2 e 10 mg/kg/dia tanto para machos como para fêmeas. As doses mais altas avaliadas em camundongos foram equivalentes a ASC de exposições múltiplas de aproximadamente 72 vezes (machos) e 105 vezes (fêmeas) a ASC em humanos na dose máxima recomendada para humanos (MRHD - sigla em inglês) de 10 mg por dia. Em ratos, as exposições da ASC foram aproximadamente 131 vezes (machos) e 186 vezes (fêmeas) a ASC humana na MRHD.

A dapagliflozina foi negativa no ensaio de mutagenicidade de Ames e foi positiva em um ensaio *in vitro* de clastogenicidade, mas apenas na presença de ativação S9 e em concentrações  $\geq 100$   $\mu\text{g/mL}$ . É importante ressaltar que a dapagliflozina foi negativa para clastogenicidade *in vivo* em uma série de estudos avaliando micronúcleos ou reparo de DNA em ratos em exposições múltiplas mais que 2100 vezes a exposição humana na MRHD. Esses estudos, juntamente com a ausência de achados tumorais nos estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos, dão suporte à afirmação de que a dapagliflozina não representa risco genotóxico a seres humanos.

Mudanças de transcrição de genes relacionados à dapagliflozina foram avaliadas nos rins, fígado, tecido adiposo, músculo esquelético de ratos ZDF (do inglês, Zucker Diabetic Fatty) tratados diariamente com dapagliflozina durante 5 semanas. Estes órgãos foram especificamente selecionados visto que representam os órgãos-alvo no

tratamento da diabetes. Não houve evidência de que a dapagliflozina causa alterações na transcrição que são preditivos de promotores de tumor.

A dapagliflozina e seu principal metabólito humano (3-O-glucuronida) não aumentaram o crescimento in vitro de seis linhas celulares humanas de carcinomas de células transicionais (TCC, da sigla em inglês) de bexiga urinária em concentrações  $\geq 100 \times C_{\max}$  humano no MRHD. Em um estudo de xenoenxerto, a administração diária da dapagliflozina em camundongos nus machos e fêmeas implantados com tumores de TCC humanos não apresentou aumento significativo no tamanho dos tumores em até  $75 \times$  e até  $0,9 \times$  de exposição clínica no MRHD para dapagliflozina e seu metabólito 3-O-glucuronida, respectivamente. Estes estudos fornecem evidências de que dapagliflozina e seu principal metabólito humano não aumentam o crescimento de tumor da bexiga urinária.

Em um estudo de fenotipagem de 15 meses, não havia nenhuma evidência de qualquer diferença na sobrevivência, peso corporal, parâmetros de patologia clínica ou achados histopatológicos entre camundongos SGLT2 KO e seus homólogos do tipo selvagem (WT). Camundongos SGLT2 KO tiveram glicosúria, ao contrário dos camundongos WT. Apesar de um tempo de vida de glicosúria, não houve evidência de qualquer alteração da função renal ou de alterações proliferativas observadas nos rins ou bexigas urinárias dos camundongos SGLT2 KO. Estes dados sugerem fortemente que níveis elevados de glicose urinária não provocam tumores do trato urinário ou aceleram a patologia do trato urinário relacionada à idade.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos foram administradas doses de 15, 75 ou 300/210 mg/kg/dia de dapagliflozina em machos (a dose de 300 mg/kg/dia foi reduzida para 210 mg/kg/dia após 4 dias) e doses de 3, 15 ou 75 mg/kg/dia foram administradas a fêmeas. A dapagliflozina não teve efeitos sobre o acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial em machos e fêmeas tratados com qualquer das doses testadas (em exposições múltiplas  $\leq 1708$  vezes e 998 vezes a MRHD em machos e fêmeas, respectivamente). Entretanto, na dose de 300/210 mg/kg/dia, os pesos das vesículas seminais e do epidídimo foram reduzidos, a motilidade espermática e a contagem de esperma foram reduzidos e se observou baixos números de esperma morfolologicamente anormal.

### **Teratogenicidade e prejuízo do desenvolvimento precoce**

Administração direta de dapagliflozina aos ratos jovens desmamados e exposição indireta no final da gravidez e lactação (período correspondente ao segundo e terceiro trimestre de gestação no que diz respeito à maturação renal humana) está associada ao aumento da incidência e/ou gravidade da dilatação renal pélvica e tubular na progênie.

Em um estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi administrada diretamente em ratos jovens desde o dia 21 pós-natal (DPN) até o DPN 90 em doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/dia, foram relatadas dilatações renal

pélvica e tubulares em todas as doses. Exposições de filhotes à menor dose testada foram  $\geq 15$  vezes o MRHD. Estes resultados foram associados com aumentos dose-dependentes no peso dos rins e ampliação macroscópica dos rins observada em todas as doses. As dilatações renal pélvica e tubular observadas em animais jovens não reverteram totalmente dentro do período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Em um estudo separado de desenvolvimento pré e pós-natal, as ratas prenhes foram tratadas desde o sexto dia de gestação (DG) até o DPN 21 (também com 1, 15 ou 75 mg/kg/dia), e os filhotes foram indiretamente expostos no útero e durante a lactação. Um estudo satélite foi conduzido para avaliar as exposições da dapagliflozina no leite e filhotes. Aumento da incidência ou gravidade da dilatação da pélvica renal foi novamente observado na prole adulta de fêmeas tratadas, embora apenas com 75 mg/kg/dia (exposições associadas das fêmeas e filhotes à dapagliflozina foram 1415 vezes e 137 vezes, respectivamente, os valores humanos de MRHD). Desenvolvimento adicional de toxicidade foi limitado a reduções dose-dependentes nos pesos corporais dos filhotes e observados apenas em doses  $\geq 15$  mg/kg/dia (associados com exposições aos filhotes que são  $\geq 29$  vezes os valores humanos na MRHD). A toxicidade materna foi evidente apenas na dose de 75 mg/kg/dia, e limitada a uma redução transitória do peso corporal e consumo de alimentos no início dose. O nível sem efeitos adversos (NOAEL) para toxicidade no desenvolvimento, 1 mg/kg/dia, está associado a uma exposição materna sistêmica múltipla, que é aproximadamente 19 vezes o valor humano de MRHD.

Em estudos adicionais de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos e coelhos, dapagliflozina foi administrada por intervalos coincidentes com os períodos principais de organogênese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna nem de desenvolvimento em coelhos, em qualquer dose testada (20, 60 ou 180 mg/kg/dia). A dose de 180 mg/kg/dia está associada a uma exposição sistêmica múltipla de aproximadamente 1191 vezes o MRHD. Em ratos, a dapagliflozina não foi embriofetal ou teratogênica nas doses de até 75 mg/kg/dia (1441 vezes o MRHD). Doses  $\geq 150$  mg/kg/dia ( $\geq 2344$  vezes os valores humanos de MRHD) foram associados com toxicidade materna e de desenvolvimento. Toxicidade materna, incluiu a mortalidade, sinais clínicos adversos e decréscimo no peso corporal e consumo de alimentos. Toxicidade de desenvolvimento consistiu em aumento de letalidade embrio-fetal, aumento da incidência de malformações fetais e alterações esqueléticas, e redução do peso corporal do feto. As malformações incluíram uma incidência baixa de malformações de grandes vasos, costelas e vértebras fundidas e manúbrio e esterno duplicados. As variações foram primariamente ossificações reduzidas.

### **Toxicologia e/ou Farmacologia Animal**

A maior parte dos efeitos observados nos estudos pivotais de toxicidade de doses repetidas, tanto em ratos como em cães, foram considerados secundários às elevações farmacologicamente mediadas na glicose urinária e incluíram redução e/ou aumento dos pesos corporais, aumento do consumo de alimentos e aumentos nos volumes urinários devido à diurese osmótica. A dapagliflozina foi bem tolerada quando administrada por via oral a ratos

por até 6 meses em doses  $\leq 25$  mg/kg/dia ( $\geq 346$  vezes as exposições na MRHD) e em cães por até 12 meses em doses  $\leq 120$  mg/kg/dia ( $\geq 3200$  vezes as exposições humanas na MRHD). Ainda, estudos de dose única com dapagliflozina indicaram que o metabólito da dapagliflozina 3-O-glicuronídeo teria sido formado nos estudos de toxicidade, tanto de ratos como de cães, em níveis de exposição (ASC) aproximadamente iguais ou maiores que as exposições previstas em seres humanos à dapagliflozina 3-O-glucuronídeo após a administração de dapagliflozina na MRHD. Em ratos, o achado de toxicidade não clínica mais importante de aumento da mineralização trabecular óssea e tecidual (associada a um aumento do cálcio sérico), foi apenas observado em exposições múltiplas elevadas ( $\geq 2100$  vezes com base nas exposições humanas na MRHD). Apesar de serem atingidas em múltiplas exposições  $\geq 3200$  vezes a exposição humana na MRHD, não foram identificadas toxicidades dose-limitantes ou de órgão alvo no estudo de 12 meses em cães.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

FORXIGA é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Uso em pacientes com insuficiência renal**

A eficácia de FORXIGA é dependente da função renal. FORXIGA não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (definida como taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] persistentemente  $< 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela modificação da dieta em doença renal [MDRD] ou ClCr persistentemente  $< 60$  mL/min pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou ESRD. Portanto, como em todos os pacientes diabéticos, a função renal deve ser avaliada antes do início da administração de FORXIGA e periodicamente daí em diante (ver item Posologia e Modo de Usar).

FORXIGA não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela MDRD ou ClCr  $< 30$  mL/min pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou doença renal em fase terminal (ESRD, da sigla em inglês) e não deve, portanto, ser utilizado nessa população.

Pacientes com insuficiência renal leve (TFGe  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Os 21 estudos clínicos de segurança e eficácia, duplo-cegos, ativo-controlados por placebo, incluíram 53% (4906/9339) de pacientes com insuficiência renal leve. A eficácia foi avaliada analisando um pool de 9 estudos clínicos consistindo de 2226 pacientes com insuficiência renal leve. A alteração média em relação ao basal na

HbA1c e a alteração média de HbA1c placebo-coriada na semana 24 foi -1,03% e -0,54%, respectivamente para FORXIGA 10 mg (n=562). O perfil de segurança em pacientes com insuficiência renal leve é similar ao da população geral.

Pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Os 21 estudos clínicos de segurança e eficácia, duplo-cegos, ativo-controlados por placebo, incluíram 11% (1055/9339) de pacientes com insuficiência renal moderada.

A eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em uma análise conjunta através de 9 estudos clínicos (366 pacientes, 87% com TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A alteração média do basal para HbA1c e a alteração média de HbA1c em relação ao basal placebo-coriada na semana 24 foram -0,87% -0,39% e, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 85).

A eficácia de FORXIGA também foi avaliada separadamente em um estudo de pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada (252 pacientes com TFGe média de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A alteração média do basal de HbA1c e a alteração média da HbA1c placebo-coriada na semana 24 foi -0,44% e -0,11%, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 82).

Uma análise adicional por subgrupos de TFGe (TFGe  $\geq 45$  e TFGe  $< 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) foi conduzida neste estudo na semana 24. Em pacientes com TFGe basal  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a alteração média em relação ao basal de HbA1c e a alteração média basal da HbA1c placebo-coriada na semana 24 foi -0,44% e -0,33% respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 32). Em pacientes com TFGe  $\geq 30$  a  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> neste estudo, a alteração média do basal de HbA1c e a alteração média da HbA1c placebo-coriada na semana 24 foi de -0,45% e 0,07% respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 45). Estes resultados são consistentes com o mecanismo de ação de FORXIGA que é depende da função renal (ver item Propriedades Farmacológicas – Mecanismo de Ação).

A segurança em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em uma análise combinada de 12 estudos clínicos (384 pacientes, 88% com TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>); essa análise combinada não inclui o estudo dedicado de pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada. Na semana 24, a segurança foi similar à observada nos estudos clínicos em geral, com exceção de uma proporção maior de pacientes relatando pelo menos um evento relacionado à insuficiência ou falência renal (7,9% FORXIGA 10 mg vs. 5,6% placebo). Desses eventos, aumento na creatinina sérica foi relatado mais frequentemente (6,7% FORXIGA 10 mg vs. 2,8% placebo). Também foram observados na análise combinada aumentos na média do hormônio paratireoidiano (PTH) e fósforo sérico com FORXIGA no programa geral de estudos clínicos. Não foi observado desequilíbrio

em fraturas ósseas nesta análise. Na análise de segurança de curto e longo prazo (até 102 semanas), o perfil de segurança permaneceu similar.

A segurança também foi avaliada no estudo de insuficiência renal moderada. Na semana 52, FORXIGA foi associado com alterações do basal nas TFGe e ClCr médias (TFGe: FORXIGA 10 mg -4,46 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e placebo -2,58 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; ClCr: FORXIGA 10 mg -7,27 mL/min e placebo -2,56 mL/min). Na semana 104, essas alterações persistiram (TFGe: FORXIGA 10 mg -3,50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e placebo -2,38 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; ClCr: FORXIGA 10 mg -6,32 mL/min e placebo -2,35 mL/min). Com FORXIGA 10 mg, essas reduções de TFGe e ClCr ficaram evidentes na semana 1 e permaneceram estáveis até a semana 104, enquanto os pacientes tratados com placebo apresentaram um declínio lento e contínuo até a semana 52 que estabilizou durante a semana 104.

Na semana 52 e persistindo na semana 104, foram observados nos estudos com FORXIGA 10 mg comparados ao placebo aumentos maiores nos valores médios de PTH e fósforo sérico em que os valores basais desses analitos eram mais altos. Aumento do potássio  $\geq 6$  mEq/L foi mais comum em pacientes tratados com placebo (12,0%) que nos pacientes tratados com FORXIGA 5 mg e 10 mg (4,8% para ambos os grupos) durante o período acumulado das 104 semanas de tratamento. A proporção de pacientes que descontinuaram devido aos níveis elevados de potássio, ajustados para o potássio basal, foi mais alta para o grupo placebo (14,3%) que para o grupo de FORXIGA (6,9% e 6,7% para 5 mg e 10 mg, respectivamente).

No geral, houve relatos de 13 pacientes com evento adverso de fratura óssea neste estudo até a semana 104, nos quais 8 ocorreram no grupo de FORXIGA 10 mg, 5 ocorreram no grupo FORXIGA 5 mg e nenhum ocorreu no grupo placebo. Oito dessas 13 fraturas ocorreram em pacientes que tinham TFGe de 30 a 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 11 desses relatos ocorreram durante as primeiras 52 semanas. Não houve qualquer padrão evidente no que diz respeito ao local de fratura.

Pacientes com insuficiência renal grave (TFGe  $<30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Pacientes com insuficiência renal grave (TFGe  $<30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou ESRD não foram incluídos nos estudos clínicos, com base no mecanismo de ação. Não foi previsto se FORXIGA seria efetivo nessas populações.

### **Pacientes com diabetes e doença cardiovascular**

Em dois estudos, controlados por placebo, de 24 semanas com períodos de extensão de 80 semanas, 1887 pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo. Pacientes com doença cardiovascular estabelecida e controle glicêmico inadequado (HbA1c  $\geq 7,0\%$  e  $10,0\%$ ), apesar de preexistentes, e que estavam em tratamento estável com terapia oral antidiabética ou insulina (sozinha ou em combinação) antes do início do estudo, foram elegíveis e foram estratificados de acordo com a idade ( $<$

65 anos e > 65 anos), com o uso de insulina (sim ou não) e com o tempo desde o evento mais recente qualificado como cardiovascular (>1 ano ou < 1 ano antes do recrutamento). Entre os 2 estudos, 942 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 945 com placebo. 96% dos pacientes tratados com FORXIGA nos 2 estudos tinham hipertensão no início do estudo, sendo a maior parte por mais de 10 anos de duração; o evento mais comum qualificado como cardiovascular foi doença coronariana (75%) ou AVC (22%). Aproximadamente 19% dos pacientes receberam diuréticos de alça no início do estudo e 15% tinham insuficiência cardíaca congestiva (2% tinham estágio de insuficiência cardíaca [NYHA] Classe III). Aproximadamente 37% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg também receberam metformina e um antidiabético oral no início do estudo (sulfonilureia, tiazolidinediona, inibidor da DPP4 ou outro antidiabético oral com ou sem insulina no início do estudo) 38% receberam insulina e pelo menos um antidiabético oral e 18% receberam insulina sozinha.

O tratamento com FORXIGA 10 mg em adição ao tratamento antidiabético pré-existente por mais de 24 semanas promoveu melhora significativa em desfechos co-primários de HbA1c e benefício clínico combinado em comparação com placebo nesta população. Também foram observadas reduções significativas no peso corporal total e pressão arterial sistólica na posição sentada. Esses benefícios se estenderam até a semana 104 de tratamento. O perfil de segurança de FORXIGA nesses estudos foi consistente com o de FORXIGA na população dos estudos clínicos em geral durante 104 semanas de tratamento (ver item Reações Adversas).

### **Uso em pacientes com risco de depleção de volume**

O efeito diurético de FORXIGA reduz o volume intravascular. Para pacientes com risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de 5 mg de FORXIGA pode ser apropriada. Deve-se considerar a suspensão temporária de FORXIGA em pacientes que desenvolverem depleção de volume (ver item Reações Adversas).

### **Cetoacidose**

Houve relatos pós-comercialização de cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2 tomando FORXIGA e outros inibidores de SGLT2, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. FORXIGA não é indicado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.

Os pacientes tratados com FORXIGA que apresentam sinais e sintomas compatíveis com cetoacidose, incluindo náuseas, vômito, dor abdominal, mal-estar e falta de ar, devem ser avaliados para cetoacidose, mesmo se os níveis de glicose no sangue estiverem abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Se houver suspeita de cetoacidose, a suspensão temporária ou interrupção do FORXIGA deve ser considerada e o paciente deve ser prontamente avaliado.

Fatores predisponentes para cetoacidose incluem comprometimento significativo da função da célula beta resultante de perturbações pancreáticas (por exemplo, diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia de pâncreas), a redução da dose de insulina, redução da ingestão calórica ou aumento das necessidades de insulina

devido a infecções, doença ou cirurgia ou abuso de álcool. FORXIGA deve ser usado com precaução nestes pacientes.

### **Trato urinário, Urosepse e Pilonefrite**

Houve relatos pós-comercialização de infecções graves do trato urinário, incluindo urosepse e pielonefrite, que necessitaram de hospitalização em pacientes que receberam FORXIGA e outros inibidores de SGLT2. O tratamento com inibidores de SGLT2 aumenta o risco de infecções do trato urinário, portanto, a suspensão temporária de FORXIGA deve ser considerada no tratamento de pielonefrite ou urosepse (ver item reações Adversas). Os pacientes devem ser avaliados quanto a sinais e sintomas de infecções do trato urinário e tratar prontamente, se indicado (ver item Reações Adversas)

### **Uso com medicações conhecidas por causar hipoglicemia**

Insulina e seus secretagogos, tais como sulfonilureias, causam hipoglicemia. Portanto, uma dose menor de insulina ou de secretagogos de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia quando usada em combinação com FORXIGA (ver item Reações Adversas).

### **Gravidez**

FORXIGA não deve ser usado no segundo e terceiro trimestres de gravidez. No período correspondente ao segundo e terceiro trimestres da gravidez no que diz respeito à maturação renal humana, a exposição materna à dapagliflozina em estudos com ratos foi associada à maior incidência e/ou gravidade de dilatações renais pélvicas e tubulares na progênie (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica).

Em estudos convencionais de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com o período do primeiro trimestre da organogênese não renal em seres humanos. Não foram observadas toxicidades de desenvolvimento em coelhos com nenhuma das doses testadas (1191 vezes a dose máxima recomendada a humanos [MRHD]). Em ratos, a dapagliflozina não foi nem embrio-letal nem teratogênica (1441× a MRHD) na ausência de toxicidade materna.

Não existem estudos adequados e bem controlados de FORXIGA em mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, FORXIGA deve ser descontinuado.

### **Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

## **Lactação**

FORXIGA não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando. Estudos em ratos mostraram excreção de FORXIGA no leite. A exposição direta e indireta a FORXIGA em ratos juvenis e durante as fases tardias da gravidez são associadas com aumento na incidência e/ou gravidade de dilatações renais pélvicas e tubulares na progênie, apesar das consequências funcionais de longo prazo desses efeitos serem desconhecidas. Esses períodos de exposição coincidem com uma janela crítica de maturação renal em ratos. Como a maturação funcional dos rins em humanos continua nos 2 primeiros anos de vida, as dilatações pélvicas e tubulares renais associadas à FORXIGA observadas em ratos juvenis poderiam constituir potencial risco para a maturação renal humana durante os primeiros 2 anos de vida. Ainda, os efeitos negativos sobre o ganho de peso corporal associados com a exposição lactacional em ratos jovens sugerem que FORXIGA deve ser evitado durante os primeiros 2 anos de vida (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica).

Não se sabe se FORXIGA e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

## **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de FORXIGA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

## **Uso geriátrico**

Não são recomendadas alterações de dose de FORXIGA com base na idade. Um total de 2403 (26%) dos 9339 pacientes tratados tinham 65 anos ou mais e 327 (3,5%) pacientes tinham 75 anos ou mais em 21 estudos duplo-cego, controlados, de segurança e eficácia clínicas de FORXIGA. Após o controle do nível da função renal (TFGe) não houve evidências conclusivas sugerindo que a idade seja um fator independente de eficácia. No geral, a proporção de pacientes relatando eventos adversos foi consistente entre aqueles com  $\geq 65$  e  $< 65$  anos de idade. Em pacientes com 65 anos de idade ou mais, uma proporção mais alta de pacientes tratados com FORXIGA apresentou eventos relacionados à insuficiência ou falência renal em comparação com placebo. Em pacientes  $\geq 65$  anos de idade, para qualquer grupo de tratamento, os eventos adversos mais comumente relatados relacionados à insuficiência ou falha renal foram depuração de creatinina renal reduzida, insuficiência renal e aumento da creatinina no sangue.

Pacientes mais velhos têm maior probabilidade de apresentar função renal prejudicada. As mesmas recomendações para função renal fornecidas para todos os pacientes também se aplicam a pacientes idosos (ver item Reações Adversas).

### **Desfechos macrovasculares**

Não foram realizados estudos clínicos estabelecendo evidências conclusivas de redução de risco macrovascular com FORXIGA ou qualquer outra droga antidiabética. Em uma metanálise de 21 estudos clínicos, o uso de FORXIGA não foi associado com risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares (ver item Reações Adversas).

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O metabolismo de dapagliflozina é mediado principalmente pela UGT1A9-dependente da conjugação glicuronídeo. O principal metabolito, dapagliflozina 3-O-glucuronídeo, não é um inibidor SGLT2.

Em estudos in vitro, dapagliflozina e dapagliflozina 3-O-glucuronídeo não inibiram as CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, nem induziram as CYP1A2, 2B6 ou 3A4. Portanto, não se espera que dapagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos coadministrados que são metabolizados por essas enzimas e medicamentos que inibem ou reduzem essas enzimas não devem alterar a depuração metabólica da dapagliflozina. A dapagliflozina é um substrato fraco do transportador ativo de P-glicoproteína (P-gp) e dapagliflozina 3-O-glucuronídeo é um substrato para o transportador ativo OAT3. A dapagliflozina ou dapagliflozina 3-O-glucuronídeo não inibiram significativamente os transportadores ativos P-gp, OCT2, OAT1 ou OAT3. No geral, é improvável que dapagliflozina afete a farmacocinética de medicações administradas concomitantemente que sejam substratos para P-gp, OCT2, OAT1, ou OAT3.

### **Efeitos de outras drogas sobre a dapagliflozina**

Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, a farmacocinética da dapagliflozina não foi alterada por metformina, pioglitazona (um substrato de CYP2C8 [maior] e CYP3A4 [menor]), sitagliptina (um substrato de hOAT-3 e P-glicoproteína), glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana ou sinvastatina. Após a coadministração de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de drogas) ou ácido mefenâmico (um inibidor da UGT1A9), uma diminuição de 22% e um aumento de 51%, respectivamente, na exposição sistêmica

de dapagliflozina foi observado, mas sem qualquer efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glicose em 24 horas em ambos os casos.

Metformina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e metformina (1000 mg), um substrato do hOCT-1 e hOCT-2, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Assim, interações significativas de FORXIGA com outros substratos de hOCT-1 e hOCT-2 não são esperadas.

Pioglitazona: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e pioglitazona (45 mg), um substrato CYP2C8 (principal) e CYP3A4 (menor), não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos da CYP2C8 não são esperadas.

Sitagliptina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sitagliptina (100 mg), um substrato-3 hOAT, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos hOAT-3 não são esperadas.

Glimepirida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e glimepirida (4 mg), um substrato CYP2C9, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos do CYP2C9 não são esperadas.

Voglibose (inibidor da  $\alpha$ -glucosidase): a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (10 mg) e voglibose (0,2 mg três vezes ao dia) não alterou a farmacocinética da dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) não alterou a farmacocinética da dapagliflozina.

Bumetanida: a coadministração de múltiplas doses de dapagliflozina (10 mg) uma vez ao dia e múltiplas doses de bumetanida (1 mg) uma vez ao dia não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. A administração concomitante de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente o efeito farmacodinâmico da dapagliflozina para aumentar a excreção urinária de glicose em indivíduos saudáveis.

Valsartana: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e valsartana (320 mg) não alterou a farmacocinética da dapagliflozina.

Sinvastatina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sinvastatina (40 mg), um substrato de CYP3A4, não alterou a farmacocinética da dapagliflozina. Portanto, interações significativas de FORXIGA com outros substratos do CYP3A4 não são esperadas.

Rifampicina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (10 mg) e rifampicina, um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de drogas, dosado para estado de equilíbrio (600 mg/dia) resultou em diminuição da  $C_{max}$  e ASC da dapagliflozina de 7% e 22%, respectivamente. A quantidade média de glicose excretada na urina ao longo de 24 horas após a administração da dapagliflozina isolada (51 g) não foi afetada pela coadministração de rifampicina (45 g). Nenhum ajuste de dose de dapagliflozina é recomendado quando dapagliflozina é coadministrado com rifampicina.

Ácido mefenâmico: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (10 mg) e ácido mefenâmico, um inibidor da UGT1A9, dosado para estado de equilíbrio (250 mg a cada 6 horas) resultou em aumento da  $C_{max}$  e ASC da dapagliflozina em 13% e 51%, respectivamente. A quantidade média de glicose excretada na urina por mais de 24 horas após a administração de dapagliflozina isolada não foi afetada pela coadministração de ácido mefenâmico. Nenhum ajuste de dose de dapagliflozina é recomendado quando dapagliflozina é coadministrada com ácido mefenâmico.

### **Efeitos da dapagliflozina sobre outras drogas**

Em estudos conduzidos em indivíduos saudáveis, como descrito abaixo, a dapagliflozina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana, sinvastatina, digoxina ou varfarina.

Metformina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e metformina (1000 mg), um substrato hOCT-1 e hOCT-2, não alterou a farmacocinética da metformina. Portanto, FORXIGA não é um inibidor do transporte mediado pelo hOCT-1 e hOCT-2.

Pioglitazona: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e pioglitazona (45 mg), um substrato da CYP2C8 (maior) e CYP3A4 (menor), não alterou a farmacocinética da pioglitazona. Portanto, FORXIGA não inibe significativamente o metabolismo mediado pela CYP2C8.

Sitagliptina: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sitagliptina (100 mg), um substrato da hOAT-3, não alterou a farmacocinética da sitagliptina. Portanto, FORXIGA não é um inibidor do transportador hOAT-3.

Glimepirida: a coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e glimepirida (4 mg), um substrato da CYP2C9, não alterou a farmacocinética de glimepirida. Portanto, FORXIGA não é um inibidor do metabolismo mediado pela CYP2C9.

Hidroclorotiazida: a administração de uma dose única de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) não alterou a farmacocinética da hidroclorotiazida.

Bumetanida: a administração de doses múltiplas de dapagliflozina (10 mg) uma vez ao dia e doses múltiplas de bumetanida (1 mg) uma vez ao dia aumentou os valores tanto da  $C_{max}$  e da ASC da bumetanida em 13%. A administração de dapagliflozina, não alterou significativamente as respostas farmacodinâmicas em estado de equilíbrio (excreção de sódio na urina, volume urinário), para bumetanida em indivíduos saudáveis.

Valsartana: a administração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e valsartana (320 mg) não alterou a farmacocinética da valsartana.

Sinvastatina: a administração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sinvastatina (40 mg), um substrato da CYP3A4, não afetou a  $C_{max}$  da sinvastatina, mas aumentou a ASC em 20%, que não foi considerado clinicamente relevante. Portanto, FORXIGA não inibe significativamente o metabolismo mediado pela CYP3A4.

Digoxina: a administração de dapagliflozina (uma dose inicial de 20 mg seguida por 10 mg uma vez por dia) e uma dose única de digoxina (0,25 mg), um substrato da P-glicoproteína, não afetou a farmacocinética da digoxina. Portanto, FORXIGA não inibe ou induz significativamente o transporte mediado pela P-gp.

Varfarina: a administração de dapagliflozina (uma dose inicial de 20 mg seguida por 10 mg uma vez ao dia) e uma dose única de varfarina (25 mg) não afetou a farmacocinética da S-varfarina, um substrato da CYP2C19. Portanto, dapagliflozina não inibe ou induz significativamente o metabolismo mediado pela CYP2C19. A dapagliflozina também não afetou a farmacocinética da R-varfarina. Além disso, a dapagliflozina não afetou a atividade anticoagulante da varfarina como medida pelo tempo de pró-trombina (International Normalized Ratio; [INR]).

### **Outras interações**

Os efeitos da dieta, tabagismo, produtos à base de plantas e uso de álcool sobre a farmacocinética da dapagliflozina não foram especificamente estudados.

### **Interferência com ensaio 1,5-anidroglicitol (1,5 AG)**

Monitoramento do controle glicêmico com ensaio de 1,5-AG não é recomendado visto que medições de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico em pacientes que tomam inibidores de SGLT2. Recomenda-se o uso de métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

Os comprimidos revestidos de FORXIGA 5 mg são amarelos, biconvexos, redondos, com “5” gravado de um lado e “1427” do outro lado.

Os comprimidos revestidos de FORXIGA 10 mg são amarelos, biconvexos, em formato de losango, com “10” gravado de um lado e “1428” do outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Dose recomendada**

A dose recomendada de FORXIGA é 10 mg, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Monoterapia e Terapia de combinação**

A dose recomendada de FORXIGA é de 10 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia de combinação com metformina; tiazolidinedionas; sulfonilureias; inibidores da DPP4 (com ou sem metformina); ou insulina (com ou sem terapia antidiabética oral, terapia dupla com metformina e insulina ou terapia tripla com insulina incluindo metformina ou sulfonilureias).

### **Terapia de combinação inicial**

As doses iniciais recomendadas de FORXIGA e metformina, quando usados como terapia de combinação inicial, é de FORXIGA 10 mg mais metformina 500 mg uma vez ao dia. Pacientes com controle glicêmico inadequado neste esquema posológico devem ter a dose de metformina aumentada de acordo com as práticas locais aprovadas.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Não é indicado ajuste da dose de FORXIGA com base na função renal.

A eficácia de FORXIGA é dependente da função renal. FORXIGA não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (definida como TFG<sub>e</sub> persistentemente <45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pela MDRD ou ClCr persistentemente <60 mL/min pela fórmula de Cockcroft-Gault) ou ESRD (ver item Advertências e Precauções e Reações Adversas).

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste da dose de FORXIGA em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (ver item Resultados de Eficácia).

### **Pacientes em risco de depleção de volume**

Para pacientes em risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de 5 mg de FORXIGA pode ser apropriada (ver item Precauções e Advertências e Reações Adversas).

### **Pacientes pediátricos e adolescentes**

A segurança e eficácia de FORXIGA em pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas.

### **Pacientes geriátricos**

Não é necessário ajuste de dose de FORXIGA com base na idade do paciente (ver item Precauções e Advertências).

Para segurança e eficácia desta apresentação, FORXIGA não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência de estudos clínicos**

Dois grandes grupos de pacientes foram utilizados para avaliar as reações adversas com FORXIGA 10 mg em relação ao grupo controle, um grupo controlado por placebo e um grande grupo de estudos ativo-controlados por placebo.

### **Estudos controlados por placebo**

O primeiro grupo é um grupo pré-especificado de pacientes de 13 estudos de curto prazo, controlados com placebo, utilizados para avaliar e apresentar todos os dados de segurança, com exceção de malignidades, testes de fígado, e hipoglicemia (avaliada por meio de estudo individual). Este grupo incluiu estudos em monoterapia, vários estudos de tratamento concomitante (metformina, sulfonilureias, inibidores da DPP4, pioglitazona, insulina, e dois estudos com combinação de terapias concomitantes), e um estudo de combinação inicial com metformina. Nesses 13 estudos, 2360 pacientes foram tratados uma vez por dia com FORXIGA 10 mg e 2295 foram tratados com placebo (como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas).

Estes 13 estudos fornecem uma duração média de exposição de 22 semanas. A idade média da população foi de 59 anos e 4% tinham mais de 75 anos. Cinquenta e oito por cento (58%) da população era do sexo masculino, 84% eram brancos, 9% eram asiáticos e 3% eram negros ou afro-americanos. No basal, em média a população tinha diabetes há 9 anos, média de HbA1c de 8,2% e a função renal normal ou insuficiência leve em 88% dos pacientes e insuficiência moderada em 11% dos pacientes.

### **Estudos ativo-controlados por placebo**

O segundo grupo é um grupo de pacientes de 21 estudos ativo-controlados com placebo utilizados para avaliar e apresentar dados para malignidades e testes hepáticos. Neste grupo, 5936 pacientes foram tratados com FORXIGA e 3403 foram tratados com o controle (como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas).

Estes 21 estudos fornecem uma duração média de exposição ao FORXIGA 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-ano). Em ambos os grupos de tratamento a idade média da população foi de 58 anos e 3,5% tinham mais de 75 anos. Cinquenta e seis por cento (56%) da população era do sexo masculino, 77% eram brancos, 16% eram

asiáticos e 4% eram negros ou afro-americanos. No basal, em média a população tinha diabetes há 7 anos, 34% dos pacientes tinham um histórico de doença cardiovascular, média de HbA1c foi de 8,2%, e a função renal basal normal ou insuficiência leve em 89% dos pacientes e ou insuficiência moderada em 11% dos pacientes.

Além disso, FORXIGA 5 mg foi avaliado em 12 estudos de curta duração, controlado por placebo, que incluiu 1145 pacientes tratados com FORXIGA 5 mg, como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas (média de exposição = 22 semanas) e 1393 pacientes tratados com placebo, como monoterapia ou em combinação com outras terapias anti-diabéticas (média de exposição = 21 semanas). Todos os dados de segurança apresentados para FORXIGA 5 mg são a partir desses estudos.

A incidência geral de eventos adversos nos 13 estudos de curta duração, grupo controlado por placebo (tratamento de curta duração) em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foi de 60,0% em comparação com 55,7% para o grupo placebo. A interrupção do tratamento devido a eventos adversos em pacientes que receberam FORXIGA 10 mg foi de 4,3% em comparação com 3,6% para o grupo placebo. Os eventos mais comumente reportados que levaram à interrupção do tratamento e relatados em pelo menos três pacientes que utilizaram FORXIGA 10 mg foram insuficiência renal (0,8%), diminuição da depuração da creatinina (0,6%), o aumento da creatinina no sangue (0,3%), infecções do trato urinário (0,2%), e infecção micótica vulvovaginal (0,1%).

São apresentadas na Tabela 9 a análise das reações adversas relatadas nesses 13 estudos controlados com placebo (independente da avaliação de causalidade pelo investigador) em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e  $\geq 1\%$  mais frequentes que em pacientes tratados com placebo.

**Tabela 9. Reações adversas (independente da avaliação de causalidade pelo investigador) em estudos placebo-controlados relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e  $\geq 1\%$  mais frequentemente do que em pacientes tratados com placebo (excluindo hipoglicemia)<sup>\*†</sup>**

<b>Sistema orgânico</b>	<b>FORXIGA 10 mg</b>
<b>Termo preferido</b>	<b>N=2360</b>
Infecções e infestações	
Infecção Genital <sup>‡</sup>	Comum
Infecções e infestações	
Infecção no trato urinário <sup>§</sup>	Comum
Alterações na musculatura esquelética e tecidos conectivos	
Dor nas costas	Comum
Alterações no metabolismo e nutrição	
Poliúria <sup>¶</sup>	Comum

\* Os 13 estudos controlados com placebo- incluíram 3 estudos de monoterapia, 1 estudo de combinação inicial com metformina, 2 de adição à metformina, 2 de adição à insulina, 1 de adição à pioglitazona, 1 de adição à sitagliptina, 1 de adição à glimepirida e 2 estudos com combinação de adição de terapia. A tabela mostra dados de até 24-semanas (curto prazo) independentemente do resgate glicêmico.

† Para informações de hipoglicemia ver subitem Hipoglicemia.

‡ Infecção genital inclui os termos preferidos, listados em ordem de frequência relatada: infecção vulvovaginal micótica, balanite, infecção vaginal, infecção genital fúngica, infecção genital, candidíase vulvovaginal, balanite por cândida, vulvovaginite, candidíase genital, vulvite, balanopostite, infecção genital masculina, infecção do trato geniturinário, abscesso peniano, infecção peniana, postite, abscesso vulvar e vaginite bacteriana.

§ Infecção do trato urinário inclui os seguintes termos preferenciais, listados em ordem de frequência de relato: infecção do trato urinário, cistite, infecção do trato urinário por *Escherichia*, infecção do trato genitourinário, pielonefrite, trigonite, uretrite, infecção renal e prostatite.

¶ Poliúria inclui os termos preferidos, listados em ordem de frequência relatada: polaciúria, poliúria e aumento do débito urinário.

Reações adversas adicionais em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg,  $\geq 1\%$  a mais do que nos indivíduos tratados com placebo/comparador e relatado em pelo menos 3 pacientes ou mais tratados com FORXIGA 10 mg, e independentemente da relação com FORXIGA relatada pelo investigador são descritos a seguir, de acordo com o regime terapêutico.

Estudos de FORXIGA adicionado à metformina: dor de cabeça (5,3% FORXIGA 10 mg e 3,1% placebo).

Estudos de FORXIGA adicionado à tiazolidinedionas: nasofaringite (7,9 % FORXIGA 10 mg e 3,6% placebo), diarreia (6,4 % FORXIGA 10 mg e 4,3% placebo).

### **Depleção de volume**

Eventos relacionados à depleção de volume (incluindo relatos de desidratação, hipovolemia ou hipotensão) foram relatados em 1,1% e 0,7% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, nos 13 estudos de curta duração, controlados por placebo. Eventos sérios ocorreram em  $\leq 0,2\%$  dos pacientes nos 21 estudos clínicos ativo-controlados por placebo e foram equilibrados entre FORXIGA 10 mg e o comparador. Em análises de subgrupos de pacientes utilizando diuréticos de alça ou  $\geq 65$  anos de idade nos 13 estudos controlados por placebo, a proporção de pacientes com eventos relacionados com depleção de volume foram ligeiramente maiores em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg do que os tratados com placebo (eventos em pacientes

utilizando diuréticos de alça: 2,5% vs 1,5%; eventos em pacientes  $\geq 65$  anos de idade: 1,7% vs 0,8%, respectivamente).

Eventos relacionados com depleção de volume foram relatados em 0,6% dos pacientes que receberam FORXIGA 5 mg em comparação com 0,4% dos que receberam placebo nos 12 estudos de curta duração, controlados por placebo. Nenhum paciente utilizando diuréticos de alça e apenas 1 paciente  $\geq 65$  anos de idade (0,5%) apresentou um evento relacionado à depleção de volume durante o tratamento com FORXIGA 5 mg comparado com 1 paciente utilizando diuréticos de alça (1,8%) e 1 paciente  $\geq 65$  anos de idade (0,4%) dos pacientes tratados com placebo (ver itens Posologia e Advertências e Precauções).

Além disso, no subgrupo de pacientes com insuficiência renal moderada, com TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a proporção de pacientes com eventos relacionados com depleção de volume foi maior em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (4,7%) e FORXIGA 5 mg (2,3%) do que nos pacientes que receberam placebo (1,4%).

### **Infecções genitais**

Eventos de infecções genitais foram relatados em 5,5% e 0,6% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, em 13 estudos de curta duração, controlados por placebo. Os eventos de infecções genitais relatados em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foram todos leves a moderados. A maioria dos eventos de infecção genital respondeu a um curso inicial de tratamento padronizado e raramente resultou em descontinuação do estudo (0,2% FORXIGA 10 mg vs. 0% placebo). Infecções foram mais frequentemente relatadas em mulheres (8,4% FORXIGA 10 mg vs. 1,2% placebo) do que em homens (3,4% FORXIGA 10 mg vs. 0,2% placebo). As infecções genitais relatadas mais frequentemente foram infecções micóticas vulvovaginais em mulheres e balanite em homens.

Estão disponíveis os dados de 9 dos 13 estudos de longo prazo, controlados por placebo. Para este grupo controlado por placebo de estudo de curta duração mais estudo de longa duração (a duração média do tratamento foi 439,5 dias para FORXIGA 10 mg e 419,0 dias para placebo), as proporções de pacientes com eventos de infecções genitais foram 7,7% (156/2026) para o grupo de FORXIGA 10 mg e 1,0% (19/1956) para o grupo placebo. Dos 156 pacientes tratados com FORXIGA 10 mg que apresentaram uma infecção, 106 (67,9%) tiveram apenas uma e 17 (10,9%) tiveram 3 ou mais. Dos 19 pacientes tratados com placebo que apresentaram uma infecção, 17 (89,5%) tiveram apenas uma e nenhum apresentou 3 ou mais.

Nos 13 estudos de curto prazo, controlados por placebo, pacientes com histórico de infecções recorrentes no trato genital tinham maior probabilidade de ter um evento de infecção do trato genital (33,3% dos pacientes com histórico de infecção tratados com FORXIGA 10 mg e 9,5% dos pacientes com histórico de infecção recebendo

placebo) durante o estudo do que aqueles sem esse histórico (5,2% recebendo FORXIGA 10 mg e 0,5% recebendo placebo).

No geral, o tratamento com FORXIGA 5 mg foi similar ao tratamento com FORXIGA 10 mg.

### **Infecções do trato urinário**

Eventos de infecções do trato urinário foram relatados em 4,7% e 3,5% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, nos 13 estudos de curto-prazo, controlado por placebo. A maioria dos eventos de infecção de trato urinário relatados em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foram leves a moderados. A maioria dos pacientes respondeu a um curso inicial de tratamento padronizado e infecções do trato urinário raramente provocaram descontinuação do estudo (0,2% FORXIGA 10 mg vs. 0,1% placebo). Infecções foram relatadas mais frequentemente em mulheres (8,5% FORXIGA 10 mg vs. 6,7% placebo) do que em homens (1,8% FORXIGA 10 mg vs. 1,3% placebo) (ver Precauções e Advertências).

Estão disponíveis os dados de 9 dos 13 estudos de longo prazo, controlados por placebo. Para este grupo controlado por placebo de estudo de curta duração mais estudo de longa duração (a duração média do tratamento foi de 439,5 dias para FORXIGA 10 mg e 419,0 dias para placebo), as proporções de pacientes com eventos de infecções do trato urinário foram 8,6% (174/2026) com FORXIGA 10 mg e 6,2% (121/1956) com placebo. Dos 174 pacientes tratados com FORXIGA 10 mg que apresentaram infecção, 135 (77,6%) tiveram apenas uma e 11 (6,3%) tiveram 3 ou mais. Dos 121 pacientes tratados com placebo que apresentaram uma infecção, 94 (77,7%) tiveram apenas uma e 12 (9,9%) tiveram 3 ou mais.

Nos 13 estudos de curto prazo, controlados por placebo, os pacientes que tinham histórico de infecção recorrente do trato urinário tiveram maior probabilidade de apresentar um evento de infecção do trato urinário durante o estudo (6,0% dos pacientes com histórico de infecção tratados com FORXIGA 10 mg e 5,9% dos pacientes com histórico de infecção recebendo placebo) do que aqueles sem esse histórico (4,4% recebendo FORXIGA 10 mg e 3,0% recebendo placebo).

No geral, o tratamento com FORXIGA 5 mg foi similar ao tratamento com FORXIGA 10 mg.

### **Hipoglicemia**

A frequência de hipoglicemia dependeu do tipo de tratamento de base usado em cada estudo. Os estudos de tratamento com FORXIGA em adição à sulfonilureia ou insulina apresentaram taxas mais altas de hipoglicemia no tratamento com FORXIGA do que no tratamento com placebo (ver Precauções e Advertências).

Nos estudos de FORXIGA utilizado em monoterapia, adicionado à metformina, adicionado à pioglitazona e em combinação inicial com metformina por até 102 semanas, não houve relatos de episódios importantes de hipoglicemia. Nos estudos com FORXIGA adicionados à sitagliptina (com ou sem metformina) por até 48 semanas, 1 episódio importante de hipoglicemia foi reportado em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina (sem metformina). Nestes estudos, a frequência de episódios menores de hipoglicemia foi similar (< 5%) entre os grupos de tratamento, incluindo placebo.

Em um estudo com FORXIGA 10 mg em adição à glimepirida por até 48 semanas, que também incluiu outras doses de FORXIGA, foi relatado 1 episódio importante de hipoglicemia em pacientes que receberam 2,5 mg de dapagliflozina em adição à glimepirida. Episódios menores de hipoglicemia foram relatados em 7,9% dos pacientes no grupo que recebeu FORXIGA 10 mg em adição à glimepirida e 2,1% dos pacientes no grupo que recebeu placebo em adição à glimepirida.

Em um estudo de adição à metformina que comparou FORXIGA à glipizida até 208 semanas, houve 3 (0,7%) episódios importantes de hipoglicemia em pacientes tratados com glipizida mais metformina e nenhum episódio em pacientes tratados com FORXIGA mais metformina. Foram relatados episódios menores de hipoglicemia em 3,2% dos pacientes tratados com FORXIGA mais metformina e em 45,6% dos pacientes tratados com glipizida mais metformina.

Em um estudo de adição à insulina (com ou sem a adição de 2 antidiabéticos orais incluindo metformina) que comparou FORXIGA 10 mg mais insulina ao placebo mais insulina até 24 semanas, foi relatado 1 (0,5%) episódio importante de hipoglicemia em paciente tratado com FORXIGA 10 mg mais insulina e 1 (0,5%) episódio em paciente tratado com placebo mais insulina. Na semana 104, foram relatados episódios importantes em 1,0% e 0,5% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e placebo em adição à insulina, respectivamente. Episódios menores foram relatados em 40,3% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais insulina e em 34% dos pacientes tratados com placebo mais insulina até 24 semanas. Na semana 104, foram relatados episódios menores em 53,1% e 41,6% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e placebo em adição à insulina, respectivamente. Em dois estudos adicionais que também incluíram grande proporção de pacientes que receberam insulina como terapia de base (sozinha ou com 1 ou mais tratamentos com antidiabéticos orais), a taxa de episódios menores de hipoglicemia também foi maior com FORXIGA 10 mg em comparação ao placebo.

### **Malignidade**

Em um grupo de 21 estudos ativo-controlados por placebo, a proporção geral de pacientes com tumores malignos ou não especificados foi semelhante entre os pacientes tratados com FORXIGA (1,50%) e placebo/comparador (1,50%), e não houve sinal de carcinogenicidade ou mutagenicidade nos dados obtidos em animais (ver item Características Farmacológicas). Considerando a ocorrência dos casos de tumores em diferentes órgãos e

sistemas, o risco relativo associado ao FORXIGA foi acima de 1 para alguns tumores (por exemplo, bexiga e mama) e abaixo de 1 para outros (por exemplo, sangue e sistema linfático, ovário, trato renal). O aumento ou diminuição do risco não foram estatisticamente significativos em qualquer um dos sistemas de órgãos. Considerando a falta de achados tumorais nos estudos pré-clínicos, bem como a curta latência entre a primeira exposição ao medicamento e o diagnóstico do tumor, é considerada improvável uma relação causal com qualquer tipo específico de tumor.

### **Testes de função hepática**

Em um grupo de 21 estudos ativo-controlados por placebo, não houve desequilíbrio na incidência do aumento dos níveis sérico de alanina transaminase (ALT) ou aspartato transaminase (AST) nos grupos de tratamento. A alanina transaminase > 3 x ULN foi relatada em 1,2% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg e 1,6% dos tratados com o comparador. A alanina transaminase (ALT) ou AST > 3 x ULN e bilirrubina > 2 x ULN foi relatada em 7 pacientes (0,1%) em qualquer dose de FORXIGA, 5 pacientes (0,2%) para FORXIGA 10 mg, e 4 pacientes (0,1%) para o comparador.

### **Eventos relacionados à diminuição da função renal**

Nos 13 estudos de curta duração controlados por placebo, os termos reportados referentes a eventos relacionados à diminuição da função renal foram agrupados (por exemplo, diminuição da depuração renal de creatinina, insuficiência renal, aumento da creatinina no sangue e diminuição da taxa de filtração glomerular). Este grupo de eventos foi reportado em 3,2% e 1,8% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente. Em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve (TFGe basal  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), os eventos relacionados à diminuição da função renal foram reportados em 1,3% e 0,8% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente. Eventos relacionados à diminuição da função renal foram mais comuns em pacientes com TFGe basal  $\geq 30$  e < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% vs 9,3%, em pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente).

A creatinina sérica foi também avaliada nos pacientes com eventos relacionados à diminuição da função renal, e os aumentos de creatinina mais observados foram  $\leq 0,5$  mg/dL em relação ao basal. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo e reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Nos 13 estudos de curta duração controlados por placebo, observou-se um pequeno aumento na média dos níveis de creatinina sérica na semana 1. Alteração da média em relação ao basal: 0,041 mg/dL para FORXIGA 10 mg vs 0,008 mg/dL para placebo) e diminuiu até o basal na semana 24 (alteração da média em relação ao basal: 0,019 mg/dL para FORXIGA 10 mg vs 0,008 mg/dL para placebo). Não houve alterações adicionais até a semana 102.

### **Segurança cardiovascular**

Foi realizada uma metanálise dos eventos cardiovasculares nos 21 estudos clínicos ativo-controlados por placebo. Os eventos cardiovasculares foram adjudicados por um comitê independente de adjudicação. O *endpoint* primário foi o tempo até primeiro evento com os seguintes resultados: óbito cardiovascular, AVC, infarto do miocárdio e hospitalização devido à angina instável. Eventos primários ocorreram a uma taxa de 1,62 por 100 pacientes-anos em pacientes tratados com FORXIGA e 2,06 em pacientes tratados com o comparador, por 100 pacientes-anos. A taxa de risco comparando FORXIGA ao comparador foi 0,79 (intervalo de confiança 95%; 0,58, 1,07). O tratamento com FORXIGA não é associado com aumento do risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

### **Sinais vitais**

Em um conjunto de 13 estudos controlados por placebo foi observada uma redução na pressão arterial em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (alteração na pressão arterial sistólica média na posição sentado em relação ao basal na semana 24 de -3,7 mmHg e alteração na pressão arterial diastólica média na posição sentado de -1,8 mmHg para FORXIGA 10 mg vs. -0,5 mmHg de alteração na pressão arterial sistólica e -0,5 mmHg de alteração na pressão arterial diastólica no grupo placebo). Aferição da pressão arterial postural revelou hipotensão ortostática em 13,1% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg vs 11,3% dos pacientes tratados com placebo durante o período de tratamento de 24 semanas. Adicionalmente, em 2 estudos com pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, a aferição da pressão arterial postural revelou hipotensão ortostática em 3,2% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg versus 1,7% dos pacientes tratados com placebo nestes 2 estudos durante o período de tratamento de 12 semanas.

Não foram observadas outras alterações clinicamente significantes nos sinais vitais em pacientes tratados com FORXIGA.

### **Achados laboratoriais**

#### **Hematócrito**

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo, foram observadas elevações nos valores médios de hematócrito em relação ao basal nos pacientes tratados com FORXIGA, iniciando-se na semana 1 e continuando até a semana 16, quando foi observada a máxima diferença média em relação ao valor basal. Na semana 24, as alterações

médias em relação ao valor basal no hematócrito foram de 2,30% no grupo FORXIGA 10 mg vs. -0,33% no grupo placebo. Na semana 102, as alterações médias foram de 2,68% vs. -0,46%, respectivamente. Na semana 24, valores de hematócrito > 55% foram relatados em 1,3% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg vs. 0,4% dos pacientes que receberam placebo. Os resultados foram similares durante a fase de curto prazo mais longo prazo (a maioria dos pacientes foi exposta ao tratamento por mais de um ano).

### **Fósforo inorgânico sérico**

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo foram relatadas elevações nos níveis sérico médios de fósforo em relação ao basal na semana 24 nos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com pacientes tratados com placebo (elevações médias de 0,13 mg/dL vs. -0,04 mg/dL, respectivamente). Foram observados resultados similares na semana 102. Foram relatadas proporções mais altas de pacientes com anormalidades laboratoriais marcantes de hiperfosfatemia ( $\geq 5,6$  mg/dL se idade 17 - 65 ou  $\geq 5,1$  mg/dL se idade  $\geq 66$ ) no grupo que recebeu FORXIGA 10 mg vs. placebo na semana 24 (1,7% vs. 0,9%, respectivamente) e durante a fase de curto prazo mais longo prazo (3,0% vs. 1,6%, respectivamente). A relevância clínica desses achados é desconhecida.

### **Lipídeos**

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo foram relatadas pequenas alterações nos valores médios de lipídios em relação ao basal na semana 24 em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com os pacientes tratados com placebo. A alteração percentual média em relação ao basal na semana 24 para FORXIGA 10 mg vs. placebo, respectivamente foi a seguinte: colesterol total 2,5% vs 0,0%; colesterol HDL 6,0% vs. 2,7%; colesterol LDL 2,9% vs. -1,0%; triglicérides -2,7% vs. -0,7%. A alteração percentual média em relação ao basal na semana 102 para FORXIGA 10 mg vs. placebo, respectivamente foi a seguinte: colesterol total 2,1% vs.-1,5%; colesterol HDL 6,6% vs. 2,1%; colesterol LDL 2,9% vs. -2,2%; triglicérides -1,8% vs. -1,8%. A proporção entre colesterol LDL e colesterol HDL diminuiu em ambos os grupos de tratamento na semana 24.

### **Experiência pós-comercialização**

A seguinte reação adversa tem sido identificada durante o período de pós-comercialização de FORXIGA:

**Tabela 10. Reações adversas identificadas durante o período pós-comercialização de FORXIGA**

Sistema orgânico	Frequência
Termo preferido	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Erupção cutânea ‡	Desconhecida*

‡Erupção cutânea inclui os termos preferidos, listados em ordem de frequência nos estudos clínicos: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea eritematoso.

\*uma vez que estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar suas frequências de forma fiel. Em estudos clínicos placebo e ativo-controlados (dapagliflozina N=5936; controles N=3403), a frequência de erupção cutânea foi similar para os grupos da dapagliflozina (1.4%) e do controle (1.4%), correspondendo a frequência “comum” e significando ( $\geq 1/100 < 1/10$ ).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Foi demonstrado que dapagliflozina administrada por via oral é segura e bem tolerada em indivíduos saudáveis em doses únicas de até 500 mg (50 vezes a MRHD). Esses indivíduos apresentaram glicose detectável na urina por um período de tempo relacionado à dose (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem relatos de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico e sem efeitos clinicamente significativos no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia em pacientes tratados com dapagliflozina foi similar à do placebo. Nos estudos clínicos, em que doses de dapagliflozina de até 100 mg uma vez ao dia (10 vezes a MRHD) foram administradas por 2 semanas a indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia em pacientes que usaram dapagliflozina foi levemente mais alta do que com placebo e não foi relacionada à dose. As taxas de eventos adversos incluindo desidratação ou hipotensão em pacientes tratados com dapagliflozina foram similares às observadas com placebo e não ocorreram alterações clinicamente significativas relacionadas à dose nos parâmetros laboratoriais incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores de função renal.

Na ocorrência de uma superdosagem, devem ser iniciados tratamentos apropriados de suporte, de acordo com estado clínico do paciente. A remoção da dapagliflozina por hemodiálise não foi estudada.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

## **11. REFERÊNCIAS**

Meng W, Whaley J, Washburn W. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* March 2008; 15 (5): 1145-1149.

Chen J, Feder J, Neuhaus I, Whaley J. Tissue expression profiling of the sodium-glucose cotransporter (SGLT) family: implication for targeting sglt2 in type 2 diabetes patients. *Diabetes.* June 2008; 57 (suppl. 1); abstract 2493-po.

Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of homa modeling. *Diabetes Care.* June 2004; 27 (6): 1487-1495.

Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; for the Study 10 Group. Dapagliflozin Is Effective as Add-on Therapy to Sitagliptin With or Without Metformin: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care.* 2014;37(3):740-750.

## **III. DIZERES LEGAIS**

Reg. MS - 1.0180.0404

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

State Road 3, km 77,5

Humacao – Porto Rico

Ou

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East

Mount Vernon – Estados Unidos da América

Embalado por:

Bristol-Myers Squibb S.r.L.

Loc. Fontana del Ceraso

Anagni (Frosinone) - Itália

Importado e Registrado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Comercializado por:

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/08/2016.**



FRX013



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
30/08/2013	0727145130	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	0727145130	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2014	INDICAÇÕES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
06/01/2014	0007132143	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2014	0007132143	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2014	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
17/02/2014	0119460147	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	0119460147	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/10/2014	0908133140	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	0908133140	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
06/05/2015	0395586159	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2015	0232782151	Inclusão de Local de Fabricação de medicamento de liberação convencional com prazo de análise	06/04/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
03/08/2015	0683666156	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	0482272142	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	06/07/2015	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
26/11/2015	1031476158	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	1031476158	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
08/12/2015	1067398159	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2015	1067398159	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/04/2016	1578864164	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2016	1296120/16-5	Alteração de Texto de Bula	30/03/2016	2. DADOS DE EFICÁCIA 9. EVENTOS ADVERSOS	VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
28/04/2016	1636177166	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2016	1296120/16-5	Alteração de Texto de Bula	30/03/2016	Data de aprovação	VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg
17/08/2016	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2016	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2016	9. EVENTOS ADVERSOS	VP/VPS	Comprimidos revestidos: 5mg e 10mg