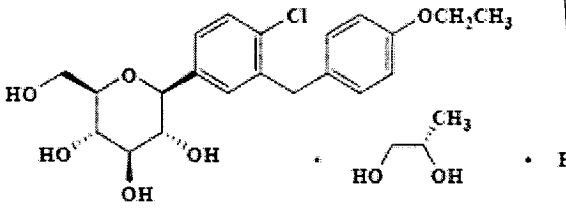
1 DESCRIPCIÓN

~~MARCA~~FORXIGA (dapagliflozina propanodiol) se administra por vía oral y es un inhibidor potente y extremadamente selectivo del cotransportador 2 de sodio – glucosa renal humano (SGLT2), que es el principal transportador responsable de la reabsorción renal de glucosa.

La descripción química de la dapagliflozina propanodiol es: D-glucitol, 1,5-anhidro-1-*C*-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenilo]-, (1*S*)-, compuesto con (2*S*)-1,2-propanodiol, hidrato (1:1:1)[1]. Su fórmula empírica es $C_{21}H_{25}ClO_6 \bullet C_3H_8O_2 \bullet H_2O$, su masa molecular de 502.98[2], y su fórmula estructural:



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
18 NOV 2013
Nº Ref.: RF468361/13
Nº Registro: F-20504/13
Firma Profesional:

~~MARCA~~FORXIGA se presenta en comprimidos recubiertos para administración oral que contienen una cantidad de dapagliflozina propanodiol equivalente a 5 mg o 10 mg de dapagliflozina.

2 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Monoterapia: ~~MARCA~~FORXIGA está indicado, en complemento de la dieta y del ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes tipo 2.[3]

Adición al tratamiento con otros fármacos: ~~MARCA~~FORXIGA está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al usarse en combinación con la metformina[4,5], con una tiazolidinediona[4], una sulfonilurea[4], un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina)[6], o con insulina (sola o combinada hasta con dos antidiabéticos orales)[4], cuando el tratamiento existente, solo o junto con una dieta y ejercicio, no permiten un control glucémico adecuado.

~~**Tratamiento combinado inicial:** MARCA~~FORXIGA ~~está indicado como tratamiento inicial al combinarse con la metformina, en complemento de una dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, cuando resulta adecuada la administración de una asociación de dapagliflozina y metformina.[7]~~

~~MARCA~~FORXIGA ~~no está indicado en pacientes con diabetes tipo 1.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MARCAFORXIGA no debe usarse para tratar la cetoacidosis diabética.

MARCAFORXIGA no se ha investigado en pacientes con disfunción renal grave (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] < 30 ml/min/1.73 m^2 calculada con la fórmula MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease* – Modificación de la dieta en la nefropatía] o depuración de creatinina [DEP_{Cr}] ≤ 30 ml/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o con nefropatía terminal (NPT), por lo que no debe usarse en esta población.

3 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de MARCAFORXIGA es de 10 mg[8,9] una vez al día y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.[10]

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos

La dosis recomendada de MARCAFORXIGA es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea (e.g. pizida, glimepirida), un inhibidor de la DPP4 (Sitagliptina) (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina)[8,9].

Tratamiento combinado inicial

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de MARCAFORXIGA + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.[8,9]

3.2 Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de MARCAFORXIGA en función del gradopacientes con de disfunción renal leve.

La eficacia de MARCAFORXIGA depende de la función renal. MARCAFORXIGA no debe usarse en pacientes con disfunción renal moderada a grave (definida como una VFGe < 45 ml/min/1.73 m^2 calculada con la fórmula MDRD o una DEP_{Cr} < 60 ml/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) (véanse los apartados 5.1, 5.11 y 7.1).[11]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.3 Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA en los pacientes con disfunción hepática leve~~,~~ o moderada. En insuficiencia hepática grave se recomienda dosis de inicio de 5 mg. Si es bien tolerada se puede aumentar a 10 mg ~~o grave~~ (véase el apartado 9.3).[12]

3.4 Niños y adolescentes

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

3.5 Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA en función de la edad (véase el apartado 5.8).[13]

3.6 Pacientes expuestos a un riesgo de hipovolemia

En los pacientes expuestos a un riesgo de hipovolemia debido a enfermedades concurrentes, puede ser adecuado usar una dosis inicial de ~~MARCA~~FORXIGA de 5 mg (véanse los apartados 5.2 y 7.1).[8,14]

4 CONTRAINDICACIONES

~~MARCA~~FORXIGA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.[15]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

5.1 Uso en pacientes con disfunción renal

La eficacia de ~~MARCA~~FORXIGA depende de la función renal.

~~MARCA~~FORXIGA no debe usarse en pacientes con disfunción renal moderada a grave (definida como una VFGe < 45 ml/min/1.73 m^2 calculada con la fórmula MDRD o una DEP_{Cr} < 60 ml/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault).[11,16,17,18] En consecuencia, como en todos los pacientes diabéticos, debe examinarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA y luego periódicamente durante el mismo (véanse los apartados 3.2, 5.11 y 7.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~MARCA~~FORXIGA no se ha investigado en pacientes con disfunción renal grave (VFGe < 30 ml/min/1.73 m^2 calculada con la fórmula MDRD o $DEP_{Cr} \leq 30$ ml/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

5.2 Uso en pacientes con un riesgo de hipovolemia

El efecto diurético de ~~MARCA~~FORXIGA puede plantear un problema en pacientes hipovolémicos. En los pacientes expuestos a un riesgo de hipovolemia debido a enfermedades concurrentes, puede ser adecuado usar una dosis inicial de ~~MARCA~~FORXIGA de 5 mg.[8,19,20] En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de ~~MARCA~~FORXIGA (véase el apartado 7.1).

5.3 Infecciones urinarias

En un análisis de los datos combinados de los estudios controlados con placebo de hasta 24 semanas, la incidencia de infecciones urinarias fue mayor con ~~MARCA~~FORXIGA que con el placebo (4.3% frente al 3.7%, respectivamente).[21] La pielonefritis fue poco frecuente y su incidencia fue similar entre ~~MARCA~~FORXIGA y los grupos de control.[22] Dado que la glucosuria puede asociarse con un mayor riesgo de infección urinaria, debe considerarse la interrupción temporal de ~~MARCA~~FORXIGA al tratar la pielonefritis o la urosepsis (véase el apartado 7.1).

5.4 Uso con medicamentos con efectos hipoglucemiantes conocidos

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas (Glimepirida, Glipizida), causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con ~~MARCA~~FORXIGA, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina para limitar el riesgo de hipoglucemia[23,24] (véase el apartado 7.1).

-FORXIGA no está indicado en pacientes con diabetes tipo 1.

-FORXIGA no debe usarse para tratar la cetoacidosis diabética

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.5 Embarazo y lactancia

Embarazo Categoría D

~~MARCA~~FORXIGA no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Durante el periodo correspondiente al segundo y tercer trimestres de gestación con respecto a la maduración renal humana, la exposición de ratas gestantes a la dapagliflozina se asoció con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías (véase el apartado 11.1).[25,26]

En estudios convencionales sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, la dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes al primer trimestre de la organogénesis no renal en el ser humano.[27,28] En los conejos no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas (1191 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano [DMRH].[29] En las ratas, la dapagliflozina no fue embrioletal ni teratógena (1441 x DMRH)[30] en ausencia de toxicidad materna.

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

Lactancia

Las mujeres que amamantan no deben usar ~~MARCA~~FORXIGA. Los estudios realizados en ratas mostraron que ~~MARCA~~FORXIGA se excreta en la leche. La administración directa e indirecta de ~~MARCA~~FORXIGA a ratas jóvenes recién destetadas y la exposición durante la última fase de la gestación se asocian, cada una, con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías, aunque se desconocen las consecuencias funcionales de estos efectos a largo plazo.[25,26,31] Estos periodos de exposición coinciden con un intervalo de tiempo crítico para la maduración renal de las ratas. Dado que, en el ser humano, la maduración funcional de los riñones continúa durante los 2 primeros años de vida, las dilataciones pélvicas y tubulares renales que se observaron en ratas jóvenes con ~~MARCA~~FORXIGA podrían representar un riesgo potencial para la maduración renal humana durante los 2 primeros años de vida. Por otro lado, los efectos negativos en el aumento de peso asociados con la exposición durante la lactancia en ratas jóvenes recién destetadas indican que el tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA debe evitarse durante los 2 primeros años de vida (véase el apartado 11.1).

No se sabe si ~~MARCA~~FORXIGA y/o su metabolito se excretan en la leche materna humana.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.6 Parto

5.7 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ~~MARCA~~FORXIGA en pacientes pediátricos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.8 Uso geriátrico

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad. En los 19 estudios clínicos controlados y con un diseño doble ciego sobre la seguridad y la eficacia de ~~MARCA~~FORXIGA, un total de 2281 pacientes (26%) de los 8685 pacientes tratados tenían más de 65 años y 312 (4%) más de 75 años. Tras efectuar la corrección correspondiente al grado de disfunción renal (VFGe), no se encontraron pruebas convincentes de que la edad fuera un factor independiente en la eficacia del tratamiento. En total, las proporciones de pacientes que presentaron reacciones adversas fueron equilibradas entre las poblaciones mayores y menores de 65 años de edad. En los pacientes mayores de 65 años, la proporción que presentó reacciones relacionadas con disfunción o insuficiencia renal fue mayor con ~~MARCA~~FORXIGA que con el placebo. Las reacciones adversas renales notificadas más frecuentemente en los pacientes mayores de 65 años de todos los grupos consistieron en disminuciones de la depuración renal de creatinina, disfunción renal y elevaciones de la creatininemia.[18]

La probabilidad de disfunción renal es mayor en los pacientes de edad avanzada. Las mismas recomendaciones relativas a la función renal que se aplican a todos los pacientes también son válidas para los ancianos (véanse los apartados 5.1, 5.11 y 7.1).

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con Forxiga (dapagliflozina) en esta población.

5.9 Hallazgos macrovasculares

Ningún ensayo clínico ha demostrado de manera convincente la reducción del riesgo macrovascular con ~~MARCA~~FORXIGA o con algún otro fármaco antidiabético. En un meta-análisis de 19 estudios clínicos,[32] el uso de ~~MARCA~~FORXIGA no se asoció con un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares (véase el apartado 7.1).[33]

5.10 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

5.11 Disfunción renal

Pacientes con disfunción renal leve (VFGe ≥ 60 - < 90 ml/min/1.73 m^2)

Los 19 estudios clínicos sobre la eficacia y la seguridad con un diseño doble ciego y controlado incluyeron un 53% (4576/8685) de pacientes con disfunción renal leve. La eficacia se evaluó en un análisis combinado de 9 estudios clínicos en los que participaron 2226 pacientes con disfunción renal leve. La variación media de la hemoglobina A1c (HbA1c) después de 24 semanas frente al valor inicial y la variación media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el

efecto placebo fueron de −1.03% y −0.54%, respectivamente, con la dosis de MARCAFORXIGA de 10 mg (n = 562).[34] El perfil de seguridad en pacientes con disfunción renal leve es similar al de la población general.[35]

Pacientes con disfunción renal moderada (VFGe ≥ 30 - < 60 ml/min/1.73 m^2)

Los 19 ensayos clínicos incluyeron un 12% (1037/8685) de pacientes con disfunción renal moderada.

La eficacia en estos pacientes se evaluó en un análisis combinado de 9 estudios clínicos (366 pacientes, 87% con una VFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2). La variación media de la HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial y la variación media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el efecto placebo fueron de −0.87% y −0.39%, respectivamente, con la dosis de 10 mg de MARCAFORXIGA (n = 85).[36]

La eficacia de MARCAFORXIGA también se evaluó por separado en un estudio realizado específicamente en pacientes diabéticos con disfunción renal moderada (252 pacientes con una VFGe media de 44 ml/min/1.73 m^2).[36,37] La variación media de la HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial y la variación media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el efecto placebo fueron de −0.44% y −0.11%, respectivamente, con la dosis de 10 mg de MARCAFORXIGA (n = 82).[38] En este estudio se llevó a cabo un análisis adicional de subgrupos basados en el valor de VFGe (≥ 45 o < 45 ml/min/1.73 m^2). En los pacientes con una VFGe inicial ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2, la variación media de la HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial y la variación media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el efecto placebo fueron de −0.44% y −0.33%, respectivamente, con la dosis de 10 mg de MARCAFORXIGA (n=32). En los pacientes de este estudio que tenían una VFGe ≥30 - <45 ml/min/1.73 m^2, la variación media de la HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial y la reducción media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el efecto placebo fueron de −0.45% y 0.07%, respectivamente, con la dosis de 10 mg de MARCAFORXIGA (n = 45).[39] Estos resultados son compatibles con el modo de acción de MARCAFORXIGA, que depende de la función renal (véase el apartado 9.2).

La seguridad en pacientes con disfunción renal moderada se evaluó en un análisis combinado de 12 estudios clínicos (384 pacientes, 88% con una VFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2), que no incluyó el estudio realizado específicamente en pacientes diabéticos con disfunción renal moderada.[35] Después de 24 semanas, la seguridad fue similar a la observada en el programa general de ensayos clínicos, salvo que una mayor proporción de pacientes presentaron al menos una reacción adversa relacionada con disfunción o insuficiencia renal (7.9% con la dosis de 10 mg de MARCAFORXIGA frente al 5.6% con el placebo). La más frecuente de estas reacciones adversas fue el aumento de la concentración sérica de creatinina (MARCAFORXIGA 10 mg: 6.7%; placebo: 2.8%). Los aumentos de las concentraciones medias de parathormona (PTH) y fósforo sérico, que se registraron con MARCAFORXIGA durante el programa general de

ensayos clínicos, también se observaron en el análisis combinado. En este análisis no se detectó ningún desequilibrio en la incidencia de fracturas. Según los datos de seguridad combinados de los estudios a corto plazo y largo plazo de hasta 102 semanas, se mantuvo un perfil de seguridad similar.

En el estudio realizado específicamente en pacientes con insuficiencia renal moderada, después de 52 semanas, ~~MARCA~~FORXIGA produjo variaciones de las medias de VFGe y $DEP_{Cr}e$ frente a los valores iniciales (VFGe con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: -4.46 ml/min/1.73 m^2 y placebo: -2.58 ml/min/ 1.73 m^2; $DEP_{Cr}e$ con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: -7.27 ml/min y placebo: -2.56 ml/min).[41] Con la administración de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA, estas reducciones se manifestaron desde la primera semana y permanecieron estables hasta la semana 52, mientras que los pacientes que recibieron un placebo mostraron una disminución lenta y continua hasta la semana 52.[42]

En la semana 52, los aumentos de las concentraciones medias de PTH y fósforo sérico fueron más importantes en este estudio, en el que los valores iniciales de estos parámetros eran más elevados.[35,43] En la semana 52 se observó una mayor frecuencia de fracturas en los grupos tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA (8.2%) que en el grupo placebo (0%)[44], y hasta la semana 104 de tratamiento se registró una fractura adicional en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina. Dos de estas ocho fracturas se produjeron en pacientes con una VFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2.[45]

La eficacia se redujo de manera similar con la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA de 5 mg, mientras que el perfil de seguridad fue comparable al de la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA de 10 mg en la cohorte de pacientes con una VFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2.

Pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min/1.73 m^2)

Los estudios clínicos no incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min/1.73 m^2) o con nefropatía terminal porque, dado su modo de acción, no se esperaba que ~~MARCA~~FORXIGA fuese eficaz en estas poblaciones.

5.12 Uso en pacientes con diabetes y afecciones cardiovasculares

En el marco de dos estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración y periodos de extensión de 78 semanas, un total de 1887 pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares (CV) recibieron un tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA o un placebo.[46,47] En estos estudios participaron pacientes con una afección CV confirmada y un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7.0% y ≤10.0%), pese a recibir un tratamiento estable con un antidiabético oral (ADO) o insulina (sola o combinada) antes de su admisión en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

estudio. Los pacientes fueron estratificados en función de su edad (<65 o ≥65 años), del uso o no de insulina y del tiempo transcurrido desde el acontecimiento cardiovascular cualificador más reciente (>1 año o <1 año antes de su admisión en el estudio). Sumando los dos estudios, 942 pacientes recibieron un tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y 945 con el placebo. El 96% de aquellos tratados con ~~MARCA~~FORXIGA en los dos estudios tenían hipertensión en el momento de su admisión, la mayoría desde hace más de 10 años. El acontecimiento cardiovascular cualificador más frecuente fue la cardiopatía coronaria (75%) o el accidente cerebrovascular (22%). Aproximadamente el 19% de los pacientes tomaban diuréticos de asa en el momento de la admisión y el 15% padecían insuficiencia cardiaca congestiva (el 2% de clase III o más según la NYHA). Aproximadamente el 37% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA también recibían una combinación de metformina + un antidiabético oral en el momento de su admisión (sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor de la DPP4 u otro antidiabético asociado o no con insulina), el 39% recibían insulina + al menos un antibiabético oral y el 18% solamente insulina.[48,49]

En esta población, la adición de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento antidiabético existente produjo una mejora significativa durante el periodo de 24 semanas de las covariables principales de la HbA1c y del beneficio clínico compuesto frente al placebo (véase el apartado 10.3). En estos estudios, el perfil de seguridad de ~~MARCA~~FORXIGA concordó con el observado en la población general del estudio (véase el apartado 7.1).

6 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9.[50] Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.[50]

En estudios *in vitro*, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4.[51] En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3.[51] Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.[51] De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

6.1 Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios realizados en voluntarios sanos, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina, pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, mientras que tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 51% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque en ninguno de estos casos se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

Metformina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de metformina (1000 mg), un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2, no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina. En consecuencia, no se prevén interacciones importantes entre ~~MARCA~~FORXIGA y otros sustratos de hOCT-1 y hOCT-2.[52]

Pioglitazona: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y de pioglitazona (45 mg), un sustrato importante de CYP2C8 y un sustrato menor de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina. En consecuencia, no se prevén interacciones importantes entre ~~MARCA~~FORXIGA y otros sustratos de CYP2C8.[53]

Sitagliptina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOCT-3, no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina. En consecuencia, no se prevén interacciones importantes entre ~~MARCA~~FORXIGA y otros sustratos de hOCT-3.[54]

Glimepirida: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina. En consecuencia, no se prevén interacciones importantes entre ~~MARCA~~FORXIGA y otros sustratos de CYP2C9.[54]

Voglibosa (inhibidor de la α-glucosidasa): la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y de voglibosa (0.2 mg tres veces al día) no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina.[55]

Hidroclorotiazida: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y de hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina.[56]

Bumetanida: la coadministración de dosis repetidas de dapagliflozina (10 mg) y de bumetanida (1 mg) una vez al día no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina. La coadministración de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

dapagliflozina y bumetanida no modificó de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina, que consiste en aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.[57]

Valsartán: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina.[58]

Simvastatina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de la dapagliflozina. En consecuencia, no se prevén interacciones importantes entre ~~MARCA~~FORXIGA y otros sustratos de CYP3A4.[58]

Rifampicina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y de dosis de rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) que permitieron alcanzar el estado de equilibrio (600 mg al día), produjo disminuciones del 7% de la C_{max} de la dapagliflozina y del 22% de su ABC. La cantidad media de glucosa excretada en la orina en las 24 horas siguientes a la administración de la dapagliflozina sola (51 g) no varió de manera pronunciada con la coadministración de rifampicina (45 g). No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina en caso de coadministración con la rifampicina.[59]

Ácido mefenámico: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y de dosis de ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) que permitieron alcanzar el estado de equilibrio (250 mg cada 6 horas), produjo aumentos del 13% de la C_{max} de la dapagliflozina y del 51% de su ABC. La cantidad media de glucosa excretada en la orina en las 24 horas siguientes a la administración de la dapagliflozina sola no varió de manera pronunciada con la coadministración de ácido mefenámico. No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina en caso de coadministración con el ácido mefenámico.[60]

6.2 Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios realizados en voluntarios sanos que se describen a continuación, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina y warfarina.

Metformina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de metformina (1000 mg), un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2, no alteró la farmacocinética de la metformina.[52] En consecuencia, ~~MARCA~~FORXIGA no es un inhibidor del transporte mediado por hOCT-1 y hOCT-2.

Pioglitazona: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y de pioglitazona (45 mg), un sustrato importante de CYP2C8 y un sustrato menor de CYP3A4, no alteró la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

farmacocinética de la pioglitazona. En consecuencia, ~~MARCA~~FORXIGA no inhibe de manera significativa el metabolismo mediado por la CYP2C8.[53]

Sitagliptina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de la sitagliptina. En consecuencia, ~~MARCA~~FORXIGA no es un inhibidor del transportador hOAT-3.[54]

Glimepirida: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de la glimepirida. En consecuencia, ~~MARCA~~FORXIGA no es un inhibidor del metabolismo mediado por la CYP2C9.[54]

Hidroclorotiazida: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y de hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de la hidroclorotiazida.[56]

Bumetanida: la coadministración de dosis repetidas de dapagliflozina (10 mg) y de bumetanida (1 mg) administradas una vez al día elevó un 13% tanto la C_{max} como el ABC de la bumetanida. La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.[57]

Valsartán: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética del valsartán.[58]

Simvastatina: la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y de simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la C_{max} de la simvastatina pero sí elevó un 20% su ABC; este efecto no se consideró de importancia clínica. En consecuencia, ~~MARCA~~FORXIGA no inhibió de manera significativa el metabolismo mediado por la CYP3A4.[58]

Digoxina: la coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis de carga de 20 mg) y una dosis única de digoxina (0.25 mg), un sustrato de la glucoproteína P, no alteró la farmacocinética de la digoxina. En consecuencia, la dapagliflozina no inhibe ni induce de manera significativa el transporte mediado por la glucoproteína P.[61]

Warfarina: la coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis de carga de 20 mg) y una dosis única de warfarina (25 mg) no alteró la farmacocinética de la S-warfarina, un sustrato de la CYP2C19. En consecuencia, la dapagliflozina no inhibe ni induce de manera significativa el metabolismo mediado por la CYP2C19. La dapagliflozina no alteró la farmacocinética de la R-warfarina. Por otro lado, la dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).[61]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6.3 Otras interacciones

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

7 REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia adquirida durante los estudios clínicos

Se han realizado 19 estudios clínicos con un diseño doble ciego y controlado sobre la eficacia y la seguridad de ~~MARCA~~FORXIGA para mejorar el control glucémico. En ellos participó un total de 8685 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales 5501 recibieron un tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA. Las dosis de ~~MARCA~~FORXIGA de 10 mg y 5 mg se evaluaron en 14 y 11 de estos estudios, respectivamente, mientras que la dosis de dapagliflozina de 2.5 mg se evaluó en 8 de ellos.[62]

Estudios controlados con placebo

Se han efectuado en total 15 estudios controlados con placebo. En un análisis combinado programado de 12 estudios controlados con placebo (que incluyó los estudios sobre la monoterapia, varios estudios sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a un tratamiento antidiabético existente [metformina, pioglitazona, una sulfonilurea e insulina], y los estudios sobre el tratamiento combinado inicial con ~~MARCA~~FORXIGA y metformina), 1193 pacientes recibieron 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y 1393 un placebo (en monoterapia o en asociación con otros tratamientos antidiabéticos).[63] La incidencia total de reacciones adversas (tratamiento a corto plazo) fue del 61.5% en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA frente al 56.9% en el grupo placebo.[64] La incidencia de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas fue del 3.2% en el grupo tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA frente al 2.5% en el grupo placebo.[65] Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA consistieron en aumentos de la creatininemia (0.4%), infecciones urinarias (0.3%), náuseas (0.2%), mareos (0.2%) y exantema (0.2%).[66]

Posteriormente se efectuaron 3 estudios controlados con placebo sobre ~~MARCA~~FORXIGA, que no se incluyeron en el análisis combinado de los 12 estudios controlados con placebo; dos de ellos se realizaron en pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares, y uno evaluó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a un inhibidor de la DPP4 (sitagliptina).[67,68,69]

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas que se notificaron en ≥ 2% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA (independientemente de la relación causal evaluada por el investigador) y que presentaron una incidencia ≥ 1% mayor que en el grupo placebo.[70,71] Las reacciones adversas se clasificaron por categoría de trastornos (órgano y sistema) y frecuencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

absoluta, usando las siguientes categorías: reacciones muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10,000, <1/1000), muy raras (<1/10,000), y de frecuencia desconocida (los datos disponibles no permiten una estimación de la frecuencia).

Tabla 1 Reacciones adversas (independientemente de la relación causal evaluada por el investigador) que se notificaron en ≥ 2% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA en los estudios controlados con placebo y que presentaron una incidencia ≥ 1% mayor que en el grupo placebo (excluyendo la hipoglucemia)*, †, ‡

Categoría de trastornos (órgano / sistema) Término preferido	**~~MARCA~~FORXIGA (10 mg)** N=1193
Infecciones e infestaciones	
Infección genital §	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Lumbalgia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Poliuria¶	Frecuente
Disuria	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Dislipemia	Frecuente

* Los 12 estudios controlados con placebo incluyeron 4 estudios sobre la monoterapia, 2 sobre el tratamiento combinado inicial con dapagliflozina + metformina, 2 sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con insulina, 1 sobre la adición al tratamiento con pioglitazona, y 1 sobre la adición al tratamiento con glimepirida. La tabla muestra los datos obtenidos hasta la semana 24 (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

† Reacciones adversas notificadas en ≥ 2% de los pacientes, con una incidencia ≥ 1% mayor en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA que en los de control.

‡ Véase la información sobre la hipoglucemia en el apartado correspondiente.

§ "Infección genital" incluye los siguientes términos preferidos, en orden de frecuencia de notificación: micosis vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, micosis genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulval.

¶ "Poliuria" incluye los siguientes términos preferidos, en orden de frecuencia de notificación: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

En los pacientes tratados con 5 mg de ~~MARCA~~FORXIGA, la infección urinaria (5.7%) fue la única reacción adversa adicional que se notificó en ≥ 2% de los pacientes y cuya incidencia fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

≥ 1% mayor que la registrada en los pacientes tratados con un placebo (3.7%).[70,71] La frecuencia de infección urinaria en los pacientes tratados con 10 mg de MARCAFORXIGA fue del 4.3% (véanse "Infecciones urinarias" en este apartado y en el apartado 5.3).

A continuación se describen, por cada régimen terapéutico, las demás reacciones adversas notificadas en ≥ 5% de los pacientes tratados con 10 mg de MARCAFORXIGA, con una incidencia ≥ 1% mayor que en los pacientes tratados con un placebo o con el fármaco de referencia, y que se observaron en al menos 3 pacientes más del grupo tratado con 10 mg de MARCAFORXIGA, independientemente de la relación causal evaluada por el investigador.

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina: cefalea (MARCAFORXIGA 10 mg: 5.3%; placebo: 3.1%).[72]

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una tiazolidinediona: rinofaringitis (MARCAFORXIGA 10 mg: 7.9%; placebo: 3.6%), diarrea (MARCAFORXIGA 10 mg: 6.4%; placebo: 4.3%).[73]

En un estudio sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con sitagliptina (con o sin metformina) que comparó MARCAFORXIGA 10 mg + sitagliptina con la administración de un placebo + sitagliptina, el perfil de seguridad correspondió generalmente al observado con la dosis de 10 mg de MARCAFORXIGA en el análisis combinado de 12 estudios controlados con placebo.[69]

En un estudio realizado específicamente en pacientes con disfunción renal moderada se observó una mayor frecuencia de fracturas en los grupos tratados con 10 mg de MARCAFORXIGA (8.2%) que en el grupo placebo (0%) hasta la semana 52. Ocurrió una fractura adicional en el grupo tratado con 10 mg de dapagliflozina entre las semanas 52 y 104 de tratamiento. Dos de estas ocho fracturas se produjeron en pacientes con una VFGe ≥ 45 - < 60 ml/min/1.73 m^2.[74,75] En este estudio, en el que los valores iniciales eran elevados, fueron más importantes los aumentos de las concentraciones medias de parathormona (PTH) y de fósforo sérico (véanse los apartados 5.2 y 5.11).[76]

Hipovolemia

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron acontecimientos relacionados con una disminución del volumen de sangre (incluidos deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 0.8%, 0.6% y 0.4% de los pacientes tratados con 10 mg y 5 mg de MARCAFORXIGA y con un placebo, respectivamente.[77] Ocurrieron reacciones graves en ≤ 0.2% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos y éstas se distribuyeron equitativamente entre los grupos tratados con 10 mg y 5 mg de MARCAFORXIGA y con el fármaco de referencia (véase el apartado 5.2).[78]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En 2 estudios adicionales en pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares, no se observaron desequilibrios relacionados con la hipovolemia entre 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y el placebo (2.2% y 0.4% con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y el placebo, respectivamente, durante el periodo de 24 semanas de un estudio, y 1.0% y 1.9%, respectivamente, durante el periodo de 24 semanas del segundo estudio).[79,80]

Las proporciones de pacientes que presentaron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia se evaluaron en los subgrupos de pacientes tratados con diuréticos de asa, mayores de 65 años y con disfunción renal (véase la Tabla 2).

Tabla 2 Reacciones adversas de hipovolemia observadas en los grupos de alto riesgo de los estudios clínicos de ~~MARCA~~FORXIGA

	Estudios controlados con placebo			Estudios específicos en pacientes con diabetes y afecciones cardiovasculares	
	~~MARCA~~FORXIGA 5 mg	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg	Placebo	~~MARCA~~FORXIGA 10mg	Placebo
Subgrupo de pacientes n(%)					
Pacientes tratados con diuréticos de asa	**N=40**[*77]	**N=31**[*77]	**N=55**[*77]	**N=182**[81,82]	**N=182**[81,82]
	0	3 (9.7)	1 (1.8)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
Pacientes ≥ 65 años	**N=216**[*77]	**N=204**[*77]	**N=276**[*77]	**N=423**[83,84]	**N=423**[83,84]
	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.4)	6 (1.4%)	5 (1.2%)
Pacientes con disfunción renal moderada con una VFGe ≥ 45 - <60 ml/min/1.73m²	**N=128**[†85]	**N=107**[†85]	**N=138**[†85]	–	–
	3 (2.3%)	5 (4.7%)	2 (1.4%)		

[*] Análisis combinado de los estudios controlados con placebo. (Conjunto total: N=1145, ~~MARCA~~FORXIGA 5 mg; N=1193, ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg; y N=1393, placebo)

[†] Análisis combinado de los estudios controlados con placebo más estudio específico realizado en pacientes con disfunción renal moderada (VFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m²)

Infecciones genitales

En el análisis combinado de estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones genitales en el 4.8% y el 0.9% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y con un placebo, respectivamente.[86] Todas las infecciones genitales notificadas en pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

convencional y sólo en raras ocasiones provocaron el retiro del paciente del estudio (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 0.2%; placebo: 0%).[87] Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 6.9%; placebo: 1.5%) que en los varones (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 2.7%; placebo: 0.3%).[88] Las infecciones genitales notificadas con mayor frecuencia consistieron en micosis vulvovaginales e infecciones vaginales en mujeres, y en balanitis y micosis genital en los varones.[88]

En el análisis combinado de estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 453.7 días con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y 409.3 días con el placebo[89]), las proporciones de pacientes con infecciones genitales fueron del 8.2% (63/768) con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg y del 1.3% (9/694) con el placebo.[90] De los 63 pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA que desarrollaron una infección, 47 (74.6%) sólo tuvieron un episodio infeccioso y 10 (15.8%) tres o más.[91] De los 9 pacientes tratados con un placebo que presentaron una infección, 7 (77.8%) tuvieron un solo episodio infeccioso y ninguno tres o más.[91]

En el análisis combinado de estudios controlados con placebo a corto plazo, los pacientes con antecedentes de infecciones genitales recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección genital durante el estudio (25.0% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y 10.0% con el placebo) que los pacientes que no tenían tales antecedentes (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 5.0%; placebo: 0.8%).[92]

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA fueron similares.

Infecciones urinarias

En el análisis combinado de estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones urinarias en el 4.3% y el 3.7% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y con un placebo, respectivamente.[21] Todas las infecciones urinarias de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y las infecciones urinarias sólo provocaron la retirada del paciente del estudio en raras ocasiones (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 0.3%; placebo: 0.1%).[93] Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 7.7%; placebo: 6.6%) que en los varones (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 0.8%; placebo: 1%) (véase el apartado 5.3).[94]

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 453.7 días con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg y 409.3 días con el placebo[89]), las proporciones de pacientes que contrajeron infecciones urinarias fueron del 7.7% (59/768) con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg y del 6.3% (44/694) con el placebo.[95] De los 59 pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA que contrajeron una infección, 44 (74.6%)

tuvieron un solo episodio infeccioso y 3 (5.1%) tuvieron tres o más. De los 44 pacientes tratados con un placebo que contrajeron una infección, 38 (86.4%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 3 (6.8%) tuvieron tres o más.[96]

En el análisis combinado de los estudios a corto plazo, los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección urinaria durante el estudio (17.6% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y 17.1% con el placebo) que los pacientes sin tales antecedentes (~~MARCA~~FORXIGA 10 mg: 3.7%; placebo: 3.4%).[97]

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA fueron similares.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de fondo empleado en cada estudio. En los estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una sulfonilurea o con insulina se registraron incidencias más elevadas de hipoglucemia (véase el apartado 5.4).[23,24]

No se observaron episodios graves de hipoglucemia en los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA de los estudios sobre la monoterapia con ~~MARCA~~FORXIGA[98,99], sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a un tratamiento con metformina[100,101] o con pioglitazona[102], y sobre el tratamiento combinado inicial con metformina durante un periodo de hasta 102 semanas,[103] y las frecuencias de episodios menores de hipoglucemia fueron similares entre los grupos (< 5%), incluido el grupo placebo. En un estudio sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a la sitagliptina (con o sin metformina) se notificó un episodio de hipoglucemia grave en un paciente tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + sitagliptina (sin metformina) durante el periodo de 48 semanas.[104]

En un estudio sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a la glimepirida se notificó un episodio de hipoglucemia grave en un paciente del grupo tratado con 2.5 mg de dapagliflozina + glimepirida durante el periodo de 48 semanas. Se registraron episodios menores de hipoglucemia en el 8.6% de los pacientes del grupo tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + glimepirida y en el 2.7% del grupo que recibió un placebo + glimepirida.[105]

En un estudio sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a la metformina, que efectuó una comparación con la glipizida durante un periodo de 104 semanas, se produjeron 3 episodios de hipoglucemina grave en el grupo de glipizida + metformina, frente a ninguno en el grupo de ~~MARCA~~FORXIGA + metformina. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 2.5% de los pacientes del grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA + metformina y en el 42.4% del grupo de glipizida + metformina.[106]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En un estudio sobre la adición de MARCAFORXIGA al tratamiento con insulina, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0.5% y el 0.5% de los pacientes de los grupos tratados con MARCAFORXIGA 10 mg + insulina y con placebo + insulina, respectivamente, durante el periodo de 24 semanas.[107] Durante el periodo de 104 semanas, el 1.5% y el 1.0% de los pacientes que recibieron 10 mg de MARCAFORXIGA + insulina notificaron episodios graves.[108] Se notificaron episodios menores en el 40.3% de los pacientes del grupo tratado con 10 mg de MARCAFORXIGA + insulina y en el 34% del grupo placebo + insulina durante el periodo de 24 semanas.[107] Durante todo el periodo de 104 semanas fueron similares los episodios menores notificados en los dos grupos (en el 59.2% de los pacientes tratados con 10 mg de MARCAFORXIGA + insulina y en el 60.4% con placebo + insulina).[108] Los pacientes de este estudio también podían recibir un máximo de 2 antidiabéticos orales, incluida la metformina.

Cáncer

Durante los ensayos clínicos, la proporción total de pacientes con tumores malignos o tumores sin más especificación fue similar entre los grupos tratados con MARCAFORXIGA (1.47%; 81/5501) y con un placebo o un fármaco de referencia (1.35%; 43/3184). En los estudios realizados en animales no se detectó ningún indicio de poder cancerígeno o mutágeno. Además, el SGLT2 no se expresa en la vejiga o el tejido mamario humano. Aun así se observaron desequilibrios en la incidencia de cáncer de vejiga y de mama. Se notificaron nuevos casos de cáncer de vejiga en 9 de 5501 pacientes (0.16%) tratados con MARCAFORXIGA y en 1 de 3184 pacientes (0.03%) tratados con un placebo o un fármaco de referencia. Tras excluir a los pacientes cuya exposición al medicamento en investigación había sido inferior a un año al momento del diagnóstico del cáncer de vejiga, se contabilizaron 4 casos con MARCAFORXIGA y ninguno con el placebo o el fármaco de referencia. Se notificó cáncer de mama en 10 de 2531 mujeres (0.40%) tratadas con MARCAFORXIGA frente a 3 de 1359 mujeres (0.22%) que recibieron un placebo o un fármaco de referencia; en todos los casos, el diagnóstico se hizo durante el primer año de tratamiento. El número de casos de cáncer de vejiga y de mama fue insuficiente para demostrar una relación de causa y efecto.[109]

Pruebas de la función hepática

No se observaron aumentos de las concentraciones medias de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), y no hubo ningún desequilibrio entre los grupos de tratamiento en lo que se refiere a elevaciones de las enzimas hepáticas. Considerando los 19 estudios clínicos analizados, la incidencia de elevación de ALT a más de 3 veces el límite superior normal (LSN) fue del 1.2% con MARCAFORXIGA 10 mg y del 1.5% con el fármaco de referencia. Se registraron elevaciones de ALT o AST a más de 3 veces el LSN y elevaciones de la bilirrubina a más de 2 veces el LSN en 5 pacientes (0.1%) con MARCAFORXIGA (todas las dosis), en 2 pacientes (0.1%) tratados con 10 mg de MARCAFORXIGA y en 3 pacientes (0.1%) del grupo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

del fármaco de referencia. Un solo paciente tratado con ~~MARCA~~FORXIGA presentó una reacción adversa hepática con un diagnóstico de hepatitis yatrogénica y hepatitis autoinmunitaria.[110,111]

Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de las reacciones cardiovasculares notificadas en los 19 estudios y confirmadas por un comité de evaluación independiente. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y hospitalización debida a angina inestable. La incidencia de acontecimientos incluidos en la variable principal fue del 1.64% por año-paciente con ~~MARCA~~FORXIGA y del 1.99% por año-paciente con el fármaco de referencia. La razón de riesgos entre ~~MARCA~~FORXIGA y el fármaco de referencia fue de 0.82 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.15). El tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.[33]

7.2 Experiencia posterior a la comercialización del producto

No procede.

7.3 Constantes vitales

En un análisis combinado de 12 estudios clínicos controlados con placebo se observó una disminución de la presión arterial (variación media entre el valor inicial y la semana 24 de −4.4 mmHg en la presión arterial sistólica en posición sentada y de −2.1 mmHg en la presión arterial diastólica en posición sentada con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg, frente a variaciones respectivas de −0.9 mmHg y −0.5 mmHg en el grupo placebo)[112,113]. La medición de la presión arterial postural durante el periodo de tratamiento de 24 semanas reveló hipotensión ortostática en el 10% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA, frente al 9.2% de los pacientes del grupo placebo.[114]

En 2 estudios específicos de pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares (el 96% con hipertensión), la administración de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA produjo disminuciones similares de la presión arterial sistólica y diastólica media en posición sentada. La medición de la presión arterial postural durante el periodo de tratamiento de 24 semanas reveló hipotensión ortostática en el 17.2% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA de los dos estudios, frente al 13.2% y el 14.4% de los pacientes de los grupos placebo.[115,116]

No se han observado otras variaciones de importancia clínica de las constantes vitales en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA.[115,116]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

7.4 Hallazgos de laboratorio

Hematocrito

En el análisis combinado de estudios controlados con placebo, los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA presentaron aumentos del hematocrito frente al valor inicial que comenzaron en la semana 1 y continuaron hasta la semana 16, momento en el que se registró la diferencia máxima con respecto al valor inicial.[117] Al cabo de 24 semanas, las variaciones medias del hematocrito frente a los valores iniciales fueron del 2.15% en el grupo tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA frente a −0.40% en el grupo placebo.[117] Al cabo de 50 semanas, las variaciones medias fueron del 2.51% frente a −0.29%, respectivamente. En la semana 24 se registraron valores del hematocrito > 55% en el 1.3% de los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA frente al 0.3% de aquellos que recibieron un placebo.[118] Los resultados fueron similares combinando los periodos a corto plazo y a largo plazo de los estudios (la mayoría de los pacientes recibieron el medicamento más de un año).[119]

Concentración sérica de fósforo inorgánico

En la semana 24 se notificaron elevaciones de las concentraciones séricas medias de fósforo frente a los valores iniciales en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA con respecto al grupo placebo (aumentos medios de 0.17 mg/dl frente a 0.03 mg/dl, respectivamente).[120] Se observaron resultados similares después de 50 semanas.[121] Las proporciones de pacientes con hiperfosfatemia importante (≥ 5.6 mg/dl en pacientes de 17 a 65 años o ≥ 5.1 mg/dl en pacientes mayores de 66 años) fueron más elevadas en el grupo tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA que en el grupo placebo después de 24 semanas (1.7% frente al 0.7%, respectivamente) y durante los periodos a corto plazo y largo plazo combinados (2.6% frente al 1.5%, respectivamente). Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Lípidos

Se registraron pequeñas variaciones de las cifras medias de lípidos después de 24 semanas frente a las cifras iniciales en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA comparados con los del grupo placebo. Las medias de los porcentajes de variación entre el valor inicial y la semana 24 con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y con el placebo, respectivamente, fueron las siguientes: colesterol total: 1.4% frente a −0.4%; colesterol de HDL: 5.5% frente al 3.8%; colesterol de LDL: 2.7% frente a −1.9%; triglicéridos: −5.4% frente al 0.7%.[122,123,124,125] Las medias de los porcentajes de variación entre el valor inicial y la semana 50 con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y con el placebo, respectivamente, fueron las siguientes: colesterol total: 1.5% frente a −0.7%; colesterol de HDL: 6.5% frente al 2.5%; colesterol de LDL: 3.5% frente a −0.7%; triglicéridos: −3.9% frente al 0.5%.[126,127,128,129] Después de 24 semanas, la razón entre el colesterol de LDL y el colesterol de HDL disminuyó en todos los grupos de tratamiento.[130]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

8 SOBREDOSIS

Se ha demostrado que la dapagliflozina es inocua y bien tolerada por vía oral en voluntarios sanos, con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano [DMRH])[131]. Se detectó la presencia de glucosa en la orina de estos sujetos durante un periodo que dependió de la dosis administrada (al menos 5 días con la dosis de 500 mg), sin que se notificaran casos de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico, y sin efectos de importancia clínica en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la registrada con un placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 x DMRH) durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2,[132,133] la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con el placebo y no dependió de la dosis. Las incidencias de reacciones adversas de deshidratación o hipotensión fueron similares a las registradas con el placebo, y no hubo variaciones de importancia clínica en función de la dosis en los parámetros de laboratorio tales como las concentraciones séricas de electrolitos y biomarcadores de la función renal.

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

9 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

9.1 Farmacodinamia

Aspectos generales

Clasificación ATC: Otros fármacos hipoglicemiantes orales, excluyendo insulinas

Código ATC: A10BX09

Después de la administración de la dapagliflozina se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2 (véase la Figura 1).[134] En pacientes con diabetes tipo 2, se excretaron aproximadamente 70 gramos al día de glucosa en la orina (lo que corresponde a 280 kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg al día administrada durante 12 semanas.[135] Esta velocidad de eliminación de la glucosa se acercó a la excreción máxima observada con la dosis de 20 mg de dapagliflozina al día.[135] Se comprobó la excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg al día de dapagliflozina durante un periodo de hasta 2 años.[136]

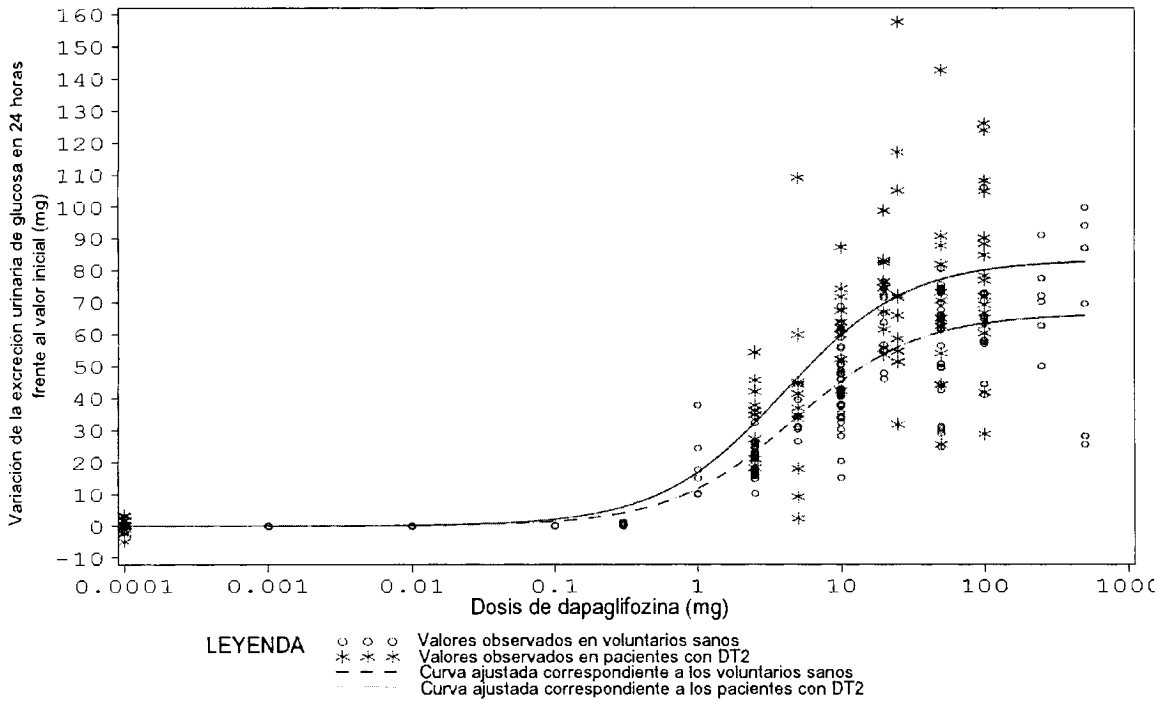
Esta excreción urinaria de glucosa inducida por la dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumentos del volumen de orina. En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de ~~MARCA~~FORXIGA, tales aumentos del volumen de orina se mantuvieron después de 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml al día.[135] El aumento del volumen de orina se acompañó de un aumento pequeño y transitorio de la natriuresis, sin modificaciones de las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de manera transitoria (entre 3 y 7 días) y se acompañó de una reducción de la concentración sérica de ácido úrico.[137] Después de 24 semanas, las disminuciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fluctuaron entre -0.33 mg/dl y -0.87 mg/dl.[138,139]

Figura 1. Diagrama de dispersión y curva ajustada de la variación de la cantidad de glucosa excretada en la orina en 24 horas frente al valor inicial, en función de la dosis de dapagliflozina en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) (escala semilogarítmica)



Electrofisiología cardiaca

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la dapagliflozina no provocó una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc con dosis diarias de hasta 150 mg (15 veces la dosis recomendada).[140] Por otro lado, después de la administración a voluntarios sanos de dosis únicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de hasta 500 mg de dapagliflozina (50 veces la dosis recomendada), tampoco se observaron efectos de importancia clínica en el intervalo QTc.[131]

9.2 Modo de acción

La dapagliflozina es un inhibidor ~~extremadamente~~ muy potente, selectivo y reversible del cotransportador 2 de sodio – glucosa (SGLT2)[141], que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina (glucuresis).[142] ~~MARCA~~FORXIGA se administra por vía oral[143] una vez al día.[10]

El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones[144,145] y no se detecta expresión alguna en más de 70 tejidos diferentes como el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo, la mama, la vejiga y el cerebro. El SGLT2 es el principal transportador responsable de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la circulación. En la diabetes tipo 2, pese a la presencia de hiperglucemia, continúa la reabsorción de la glucosa filtrada. La dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina.[146,147,148] Este efecto glucurético se observa desde la administración de la primera dosis,[131,132] continúa durante el intervalo de administración de 24 horas[132] y se mantiene durante todo el periodo de tratamiento.[136] La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la VFG. Así pues, en voluntarios sanos normoglucémicos, la dapagliflozina muestra una baja propensión a causar hipoglucemia.[131,132] La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia.[149] El efecto de la dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos de la dapagliflozina se ha observado que la función de las células beta (HOMA-2) mejora con el tiempo.[150]

La excreción urinaria de glucosa (glucuresis) inducida por la dapagliflozina se acompaña de pérdida calórica y disminución de peso. La mayor parte de la reducción de peso se explica por la pérdida de masa adiposa (incluida la masa adiposa visceral), más que por la pérdida de tejidos magros o de líquidos, según los análisis realizados por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) y por resonancia magnética nuclear (RMN).[151] La inhibición del cotransporte de glucosa y de sodio por parte de la dapagliflozina también se acompaña de diuresis leve y natriuresis transitoria.[57]

La dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la glucosa a los tejidos periféricos, y su efecto en el SGLT2 es muy selectivo, siendo 1400 veces mayor que su efecto en el SGLT1, que es el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino.[152]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

9.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral, la dapagliflozina se absorbió bien y rápidamente, por lo que puede administrarse con o sin alimentos.[153] En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina (C_{max}) se alcanzaron en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas.[154] Los valores de C_{max} y ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) aumentaron proporcionalmente al incremento de la dosis de dapagliflozina.[155] La biodisponibilidad oral absoluta de la dapagliflozina es del 78% tras la administración de una dosis de 10 mg.[156] El consumo de alimentos tuvo un efecto relativamente limitado en la farmacocinética de la dapagliflozina en voluntarios sanos. La administración de la dapagliflozina junto con una comida con un alto contenido de lípidos redujo la C_{max} hasta un 50% y prolongó el T_{max} aproximadamente 1 hora, sin modificar el ABC con respecto a la administración en ayunas.[157,158,159] Se considera que estos cambios carecen de importancia clínica.[153]

Distribución

La dapagliflozina se une aproximadamente un 91% a las proteínas. La unión a las proteínas no se vio afectada por distintos estados patológicos (por ejemplo, disfunción renal o hepática).[160,161]

Metabolismo

La dapagliflozina es un glucósido con enlace C, lo cual significa que la aglicona se une a la glucosa por un enlace carbono-carbono que le confiere una gran estabilidad en presencia de enzimas glucosidasas. La vida media terminal plasmática (t½) de la dapagliflozina fue, en promedio, de 12.9 horas[161] tras una dosis oral única de ~~MARCA~~FORXIGA de 10 mg en voluntarios sanos. La dapagliflozina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar básicamente a la formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina, que es un metabolito inactivo.[162] El 3-O-glucurónido de dapagliflozina representó el 61% de una dosis de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozina y fue el principal componente relacionado con el fármaco en el plasma humano, representando el 42% (basándose en el $ABC_{[0\text{-}12\ horas]}$) de la radiactividad total recuperada en el plasma, es decir, un porcentaje similar a la contribución del fármaco original (39%).[163] Basándose en el ABC, ningún otro metabolito representó más del 5% de la radiactividad total en el plasma en ninguna de las mediciones realizadas.[163] Ni el 3-O-glucorónido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes del medicamento. La formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina es mediada por la enzima UGT1A9 presente en el hígado y los riñones, y el metabolismo mediado por el citocromo P 450 (CYP) fue una vía de eliminación poco importante en el ser humano.[163]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Eliminación

La dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan básicamente por excreción urinaria, mientras que menos del 2% se elimina en forma de dapagliflozina intacta.[131,132,164,165,166,167] Después de la administración de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozina, se recuperó el 96% de la dosis: el 75% en la orina y el 21% en las heces.[164] En las heces, alrededor del 15% de la dosis se excretó en forma del fármaco original.[163]

Poblaciones específicas

No se recomienda ajustar la dosis en función de los resultados de los análisis farmacocinéticos en caso de disfunción renal leve~~ a moderada~~, disfunción hepática leve a~~,~~ moderada~~ y grave~~, ni en función de la edad, el sexo, la raza o el peso corporal del paciente.

Disfunción renal

~~MARCA~~FORXIGA no debe usarse en pacientes con disfunción renal moderada o grave (VFGe < 45 ml/min/1.73 m^2 o DEP_{Cr} <60 ml/min) (véanse los apartados 3.2 y 5.1). En el estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal leve, moderada o grave (determinada por la depuración de iohexol) presentaron exposiciones sistémicas medias a la dapagliflozina un 32%, un 60% y un 87% mayores, respectivamente, que los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal.[160] Con la dosis de 20 mg de dapagliflozina una vez al día, la mayor exposición sistémica a la dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal no condujo a un aumento correspondiente de la depuración renal de glucosa ni de la excreción de glucosa en 24 horas. La depuración renal de glucosa y la excreción de glucosa en 24 horas fueron menores en pacientes con disfunción renal moderada o grave con respecto a los pacientes con una función renal normal o con disfunción renal leve. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado de equilibrio dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal o con disfunción renal leve, moderada o grave excretaron 85, 52, 18 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. No se encontraron diferencias en cuanto a la unión de la dapagliflozina a proteínas entre los pacientes con disfunción renal y los voluntarios sanos. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis en la exposición a la dapagliflozina.

Disfunción hepática

Véanse en el apartado 3.3 las dosis recomendadas en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Se llevó a cabo un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 10 mg de dapagliflozina en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de la escala de Child-Pugh, respectivamente) y en controles sanos equiparados, con el fin de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

comparar las características farmacocinéticas de la dapagliflozina entre estas poblaciones.[161] No se encontraron diferencias en cuanto a la unión de la dapagliflozina a proteínas entre los pacientes con disfunción hepática y los sujetos sanos. En pacientes con disfunción hepática leve o moderada, los valores medios de C_{max} y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 12% y un 36%, respectivamente, frente a los de controles sanos equiparados. Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica por lo que no se propone ningún ajuste específico de la dosis en estas poblaciones con respecto a la dosis usual propuesta de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. En pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos equiparados. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática grave. No obstante, es preciso evaluar individualmente la relación beneficio-riesgo de la dapagliflozina en pacientes con disfunción hepática grave dado que no se han investigado específicamente su seguridad y su eficacia en esta población.

Edad

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina en función de la edad con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día. El efecto de la edad (jóvenes: ≥ 18 - < 40 años [n = 105], ancianos: ≥ 65 años [n = 224]) se evaluó como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional mediante una comparación con pacientes de ≥ 40 – < 65 años, utilizando los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes.[168] Se estimó que la exposición sistémica media a la dapagliflozina (ABC) en pacientes jóvenes era un 10.4% menor que en el grupo de referencia (IC del 90%: [87.9%; 92.2%]) y un 25% mayor en los pacientes de edad avanzada que en el grupo de referencia (IC del 90%: [123%; 129%]). Se considera que estas diferencias de exposición sistémica carecen de importancia clínica. No obstante no hay datos suficientes para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes mayores de 70 años.

Niños y adolescentes

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

Sexo

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función del sexo del paciente. Se evaluó el sexo como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes.[168] Se estima que el ABC media de la dapagliflozina en mujeres (n = 619) fue un 22% mayor que en los varones (n = 634) (IC del 90%: [117,124]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Raza

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función de la raza del paciente. La raza (blanca, negra o asiática) se evaluó como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes.[168] Las diferencias de exposición sistémica fueron muy reducidas entre las distintas razas. Con respecto a los sujetos de raza blanca (n = 1147), los sujetos asiáticos (n = 47) no mostraron ninguna diferencia en cuanto a la exposición sistémica media estimada a la dapagliflozina (IC del 90%: [3.7% menor, 1% mayor]). Con respecto a los sujetos de raza blanca, los de raza negra (n = 43) presentaron una exposición sistémica media estimada un 4.9% menor (IC del 90%: [7.7% menor, 3.7% menor]).

Peso corporal

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

En un análisis farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes, se estimó que la exposición sistémica en sujetos de peso elevado (≥ 120 kg; n = 91) representaba el 78.3% (IC del 90%: [78.2%; 83.2%]) de los valores obtenidos en sujetos de referencia con un peso de 75 a 100 kg.[168] Se considera que esta diferencia es pequeña; en consecuencia, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en los pacientes con diabetes tipo 2 y un peso corporal ≥ 120 kg.

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

10 INFORMACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

~~MARCA~~FORXIGA se ha investigado en monoterapia y en asociación con los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, glimepirida, sitagliptina e insulina. Un total de 7886 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en 14 ensayos clínicos controlados con un diseño doble ciego y de 24 semanas de duración o más, que evaluaron la seguridad y la eficacia de ~~MARCA~~FORXIGA en el control glucémico; en estos estudios, 4961 pacientes recibieron el tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA. Trece estudios incluyeron un periodo terapéutico de 24 semanas, y un estudio duró 52 semanas. De los 13 estudios de 24 semanas, 8 tuvieron extensiones a largo plazo de 24 a 78 semanas (duración total de hasta 104 semanas). Combinando

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

los 14 estudios clínicos, la media de la edad de los pacientes fue de 58 años (18-92 años) y la duración media de la diabetes fue de 7.9 años (entre 0 y 54 años). El 55% de los pacientes eran varones, el 85% de raza blanca, el 9% asiáticos, el 3% de raza negra y el 3% procedían de otros grupos raciales. El 82% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) $\geq$ 27 kg/m^2. ~~MARCA~~FORXIGA también se ha investigado en pacientes con disfunción renal leve (53% de la población examinada) o moderada (13% de la población examinada).

El tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA, en monoterapia o en asociación con metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina o insulina, produjo mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de la variación media entre los valores iniciales y los valores medidos después de 24 semanas de la HbA1c, la glucemia en ayunas (GA) y la glucemia posprandial determinada 2 horas después de comer (GPP de 2 horas), con respecto al grupo de control.[169,170] Estos efectos de importancia clínica en la glucemia se mantuvieron durante las extensiones a largo plazo de hasta 104 semanas de duración.[171,172] Se observaron reducciones de la HbA1c en todos los subgrupos basados en el sexo, la edad, la raza, la duración de la enfermedad y el IMC inicial.[173] Además, después de 24 semanas se observaron mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de las variaciones medias del peso corporal frente al valor inicial con las asociaciones de ~~MARCA~~FORXIGA y otro fármaco frente al grupo de control.[174] Las reducciones del peso corporal se mantuvieron durante las extensiones a largo plazo de hasta 104 semanas.[172,175] En un estudio clínico específico, la disminución del peso corporal se atribuyó principalmente a una reducción de la masa adiposa medida por DXA.[176]

En 12 de los 14 estudios con diseño doble ciego se evaluó la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA de 10 mg una vez al día. Se examinaron igualmente dosis de 2.5 mg de dapagliflozina y 5 mg de ~~MARCA~~FORXIGA; la dosis de 2.5 mg no mostró una eficacia constante para el control glucémico y la dosis de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA mostró una eficacia numéricamente superior y una seguridad comparable a la de la dosis de 5 mg.[8]

10.1 Monoterapia

Un total de 840 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada, participaron en dos estudios controlados con placebo cuyo objetivo consistió en evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con ~~MARCA~~FORXIGA.[177]

En un estudio sobre la monoterapia, un total de 558 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes insuficientemente controlada, participaron en un estudio de 24 semanas con un periodo de extensión de 78 semanas controlado y con diseño ciego. Tras un periodo de introducción de 2 semanas con dieta, ejercicio y tratamiento con un placebo, 485 pacientes con una HbA1c $\geq$ 7% y $\leq$ 10% fueron aleatorizados entre los siguientes grupos: 2.5 mg de dapagliflozina o 5 mg o 10 mg

de ~~MARCA~~FORXIGA una vez al día por la mañana (1 v/d por la mañana, cohorte principal) o por la tarde (1v/día por la tarde), o bien, un placebo por la mañana solamente.[3]

Después de 24 semanas, el tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA 1 v/d por la mañana produjo mejorías significativas de la HbA1c y la GA frente al placebo (Tabla 3, Figura 2).[178,179,180] Globalmente, la administración de la dapagliflozina por la tarde mostró un perfil de eficacia y seguridad comparable al de la administración por la mañana.[181] Las variaciones medias ajustadas de HbA1c y GA fueron de –0.63% y –27.5 mg/dl, respectivamente, después de 102 semanas en el grupo tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA 1 v/d por la mañana, y de –0.18% y –5.3 mg/dl, respectivamente, en los pacientes tratados con un placebo, basándose en un análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate.[182,183]

La proporción de pacientes de la cohorte principal que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico después de 24 semanas (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo placebo (12.0%) que en el tratado con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA (0.0%).[184] Después de 102 semanas, la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor con el placebo (44.0%) que con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg (35.0%).[185]

Tabla 3. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con ~~MARCA~~FORXIGA en pacientes con diabetes tipo 2 (cohorte principal tratada por la mañana)

Parámetro de eficacia	**~~MARCA~~FORXIGA 10 mg N=70†**	**Placebo N=75†**
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.01	7.79
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.89	−0.23
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.66§ (−0.96, −0.36)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	50.8%¶	31.6%
Variación de HbA1c frente al valor inicial en pacientes con una HbA1c inicial ≥ 9% (media ajustada‡)	−2.04¶ (N=14)	0.19 (N=5)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg N=70†	Placebo N=75†
Valor inicial (media)	166.6	159.9
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−28.8	−4.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−24.7§ (−35.7, −13.6)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.13	88.77
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−3.16	−2.19
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.97 (−2.20, 0.25)	

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).

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

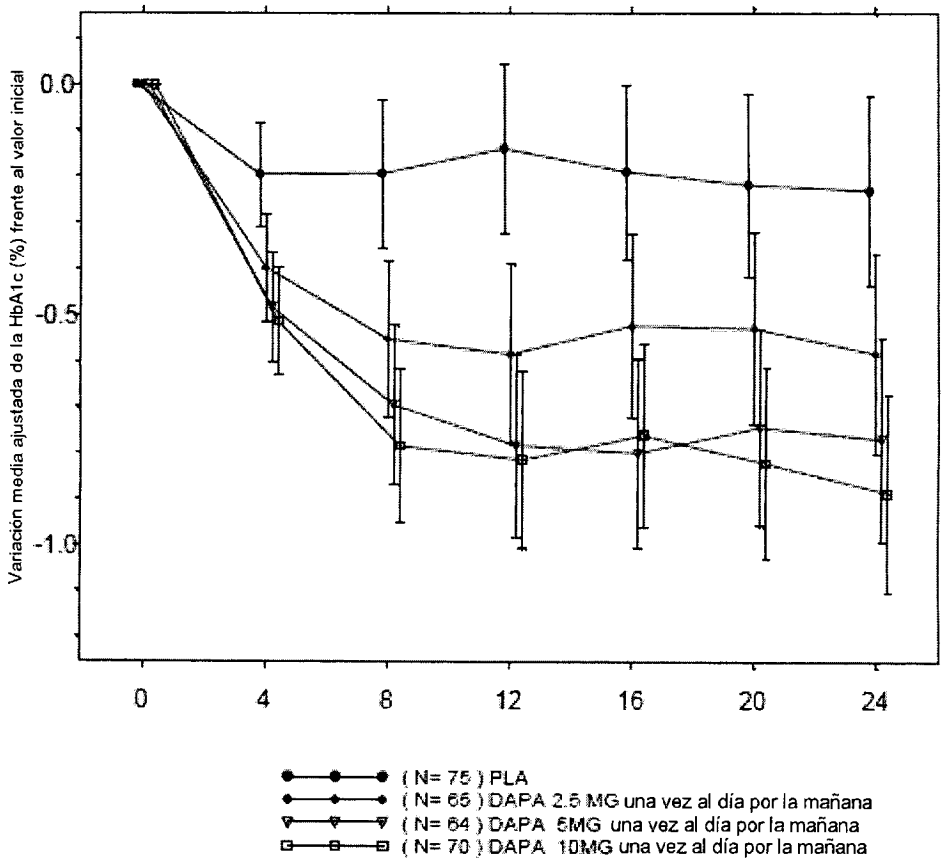
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

§ $p < 0.0001$ frente al placebo.

¶ No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar los variables secundarias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 2: Variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial en función del tiempo (método LOCF) en un estudio de 24 semanas controlado con placebo sobre la monoterapia con ~~MARCA~~FORXIGA en pacientes con diabetes tipo 2 (grupo 1 tratado por la mañana)



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

Otro estudio de 24 semanas sobre la monoterapia que comparó dosis de 1 mg y 2.5 mg de dapagliflozina y 5 mg de ~~MARCA~~FORXIGA con un placebo, también reveló mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de los parámetros glucémicos y del peso.[186]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

10.2 Tratamiento combinado

Se investigó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina, con una sulfonilurea (glimepirida), con una tiazolidinediona (pioglitazona), con un inhibidor de la DPP4 (sitagliptina) y con insulina (con o sin otros antidiabéticos).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

10.2.1 Adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina

Se llevaron a cabo 4 estudios sobre la asociación de la dapagliflozina y la metformina. Dos de ellos evaluaron el tratamiento inicial con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina, uno evaluó el efecto de la adición de ~~MARCA~~FORXIGA en pacientes que ya estaban tomando metformina, y uno evaluó el efecto de la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con la metformina comparada con una sulfonilurea.

Tratamiento inicial con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina

Un total de 1241 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada (HbA1c $\geq$ 7.5% y $\leq$ 12%), participaron en dos estudios controlados con un medicamento de referencia de 24 semanas de duración que evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento inicial con la asociación de 5 mg o 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y una formulación de metformina de liberación prolongada (metformina XR).[177]

En un estudio, después de un periodo de introducción de 1 semana, 638 pacientes se distribuyeron al azar entre tres grupos de tratamiento: ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina XR (hasta 2000 mg al día), ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + placebo, o metformina XR (hasta 2000 mg al día) + placebo. Se aumentó progresivamente la dosis de metformina XR por incrementos semanales de 500 mg en función de la tolerabilidad, alcanzando una mediana de 2000 mg.[7]

La asociación de ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina XR produjo mejorías significativas de la HbA1c y la GA con respecto a cualquiera de las monoterapias, y mejorías significativas del peso corporal frente al tratamiento con la metformina XR sola (Tabla 4, Figuras 3 y 4).[187,188,189,190] La monoterapia con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA también produjo mejorías significativas de la GA y del peso corporal frente a la metformina XR sola, y la reducción de la HbA1c no fue inferior a la obtenida con la metformina XR en monoterapia. La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico durante el periodo terapéutico con un diseño doble ciego de 24 semanas (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo tratado con metformina XR + placebo (13.5%) que en los grupos tratados con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + placebo (7.8%) y con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina XR (1.4%).[191]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con un medicamento de referencia sobre el tratamiento inicial con una asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina XR

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211†	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg N=219†	Metformina XR N=208†
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9.10	9.03	9.03
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−1.98	−1.45	−1.44
Diferencia con respecto a ~~MARCA~~FORXIGA (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.53§ (−0.74, −0.32)		
Diferencia con respecto a metformina XR (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.54§ (−0.75, −0.33)	−0.01¶ (−0.22, 0.20)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	46.6%#	31.7%	35.2%
Variación de HbA1c frente al valor inicial en pacientes con una HbA1c inicial ≥ 9% (media ajustada‡)	−2.59#	−2.14	−2.05
Glucemia en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (media)	189.6	197.5	189.9
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−60.4	−46.4	−34.8
Diferencia con respecto a ~~MARCA~~FORXIGA (media ajustada‡) (IC del 95%)	−13.9§ (−20.9, −7.0)		
Diferencia con respecto a metformina XR (media ajustada‡) (IC del 95%)	−25.5§ (−32.6, −18.5)	−11.6¶ (−18.6, −4.6)	
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	88.56	88.53	87.24
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−3.33	−2.73	−1.36
Diferencia con respecto a metformina XR (media ajustada‡) (IC del 95%)	−1.97§ (−2.64, −1.30)	−1.37§ (−2.03, −0.71)	

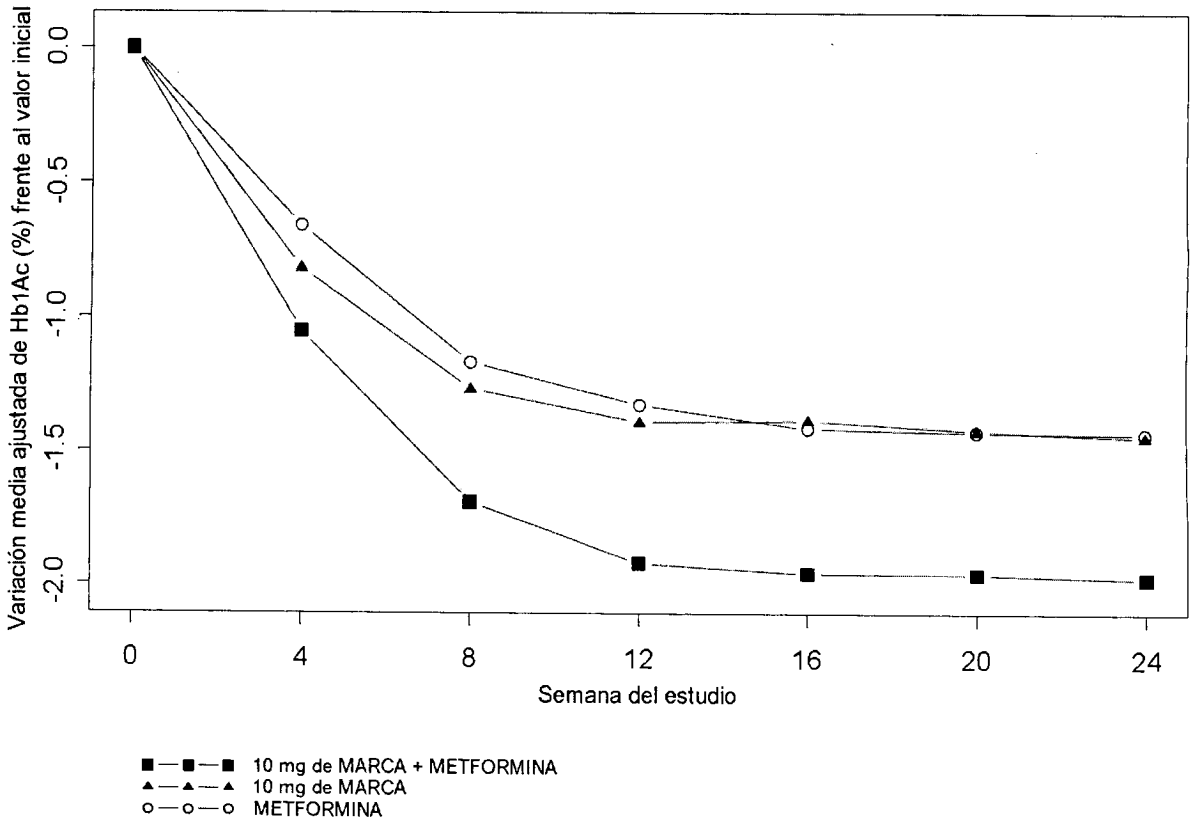
* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$.
¶ No inferioridad frente a metformina XR.
# $p < 0.05$.

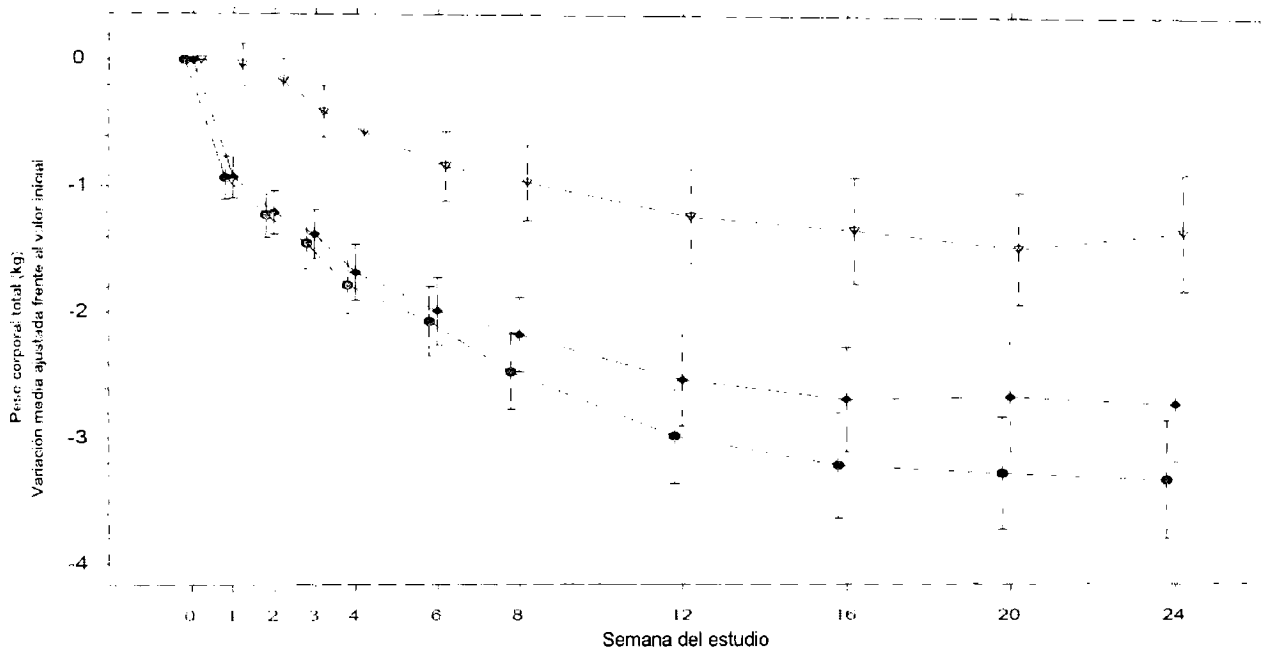
Figura 3. Variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial en función del tiempo (método LOCF) en un estudio de 24 semanas controlado con un medicamento de referencia sobre el tratamiento inicial con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina XR



Los valores indicados en el gráfico representan las variaciones medias ajustadas y los intervalos de confianza del 95% (únicamente de la semana 24) basados en el modelo ANCOVA y usando el método LOCF [método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 4: **Variación media ajustada del peso corporal total (kg) frente al valor inicial en función del tiempo (método LOCF[a]) en un estudio de 24 semanas controlado con un medicamento de referencia sobre el tratamiento inicial con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina XR**



Tamaño del universo (método LOCF) por intervalo analítico

[a] LOCF [método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso)].
Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Otro estudio de 24 semanas que evaluó la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA 5 mg + metformina XR demostró mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de los parámetros glucémicos frente a la monoterapia con 5 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y a la monoterapia con metformina XR.[192]

Adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina

Un total de 546 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c ≥ 7% y ≤ 10%) participaron en un estudio controlado con placebo de 24 semanas con un periodo de extensión de 78 semanas, controlado y con diseño ciego, que evaluó la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina. En este estudio participaron pacientes tratados con una dosis de metformina de al menos 1500 mg al día que, al cabo de un periodo de introducción de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2 semanas con un diseño simple ciego durante el cual recibieron un placebo, fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2.5 mg de dapagliflozina, 5 mg o 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA o un placebo, además de la dosis de metformina que ya estaban tomando.[4]

Al añadirse al tratamiento con metformina, ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg produjo mejorías significativas de la HbA1c, la GA y el peso corporal frente al placebo después de 24 semanas (Tabla 5).[193,194,195,196] Después de 102 semanas, las variaciones medias ajustadas frente a los valores iniciales de la HbA1c (véase la Figura 5), la GA y el peso corporal fueron de –0.78%, –24.5 mg/dl y –2.81 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina, y de 0.02%, –10.4 mg/dl y –0.67 kg en los pacientes tratados con un placebo + metformina, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate (Figura 5).[197,198,199,200] La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico durante el periodo terapéutico de 24 semanas con un diseño doble ciego (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo placebo + metformina (15.0%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina (4.4%).[201] Después de 102 semanas, la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo placebo + metformina (60.1%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina (44.0%).[202]

Tabla 5. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con placebo sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina

Parámetro de eficacia	**~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina N=135†**	**Placebo + metformina N=137†**
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.92	8.11
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.84	−0.30
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.54§ (−0.74, −0.34)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	40.6%¶	25.9%
Variación de HbA1c frente al valor inicial en pacientes con una HbA1c inicial ≥ 9% (media ajustada‡)	−1.32¶ (N=18)	−0.53 (N=22)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	156.0	165.6
Variación después de 24 semanas frente al valor inicial	−23.5	−6.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

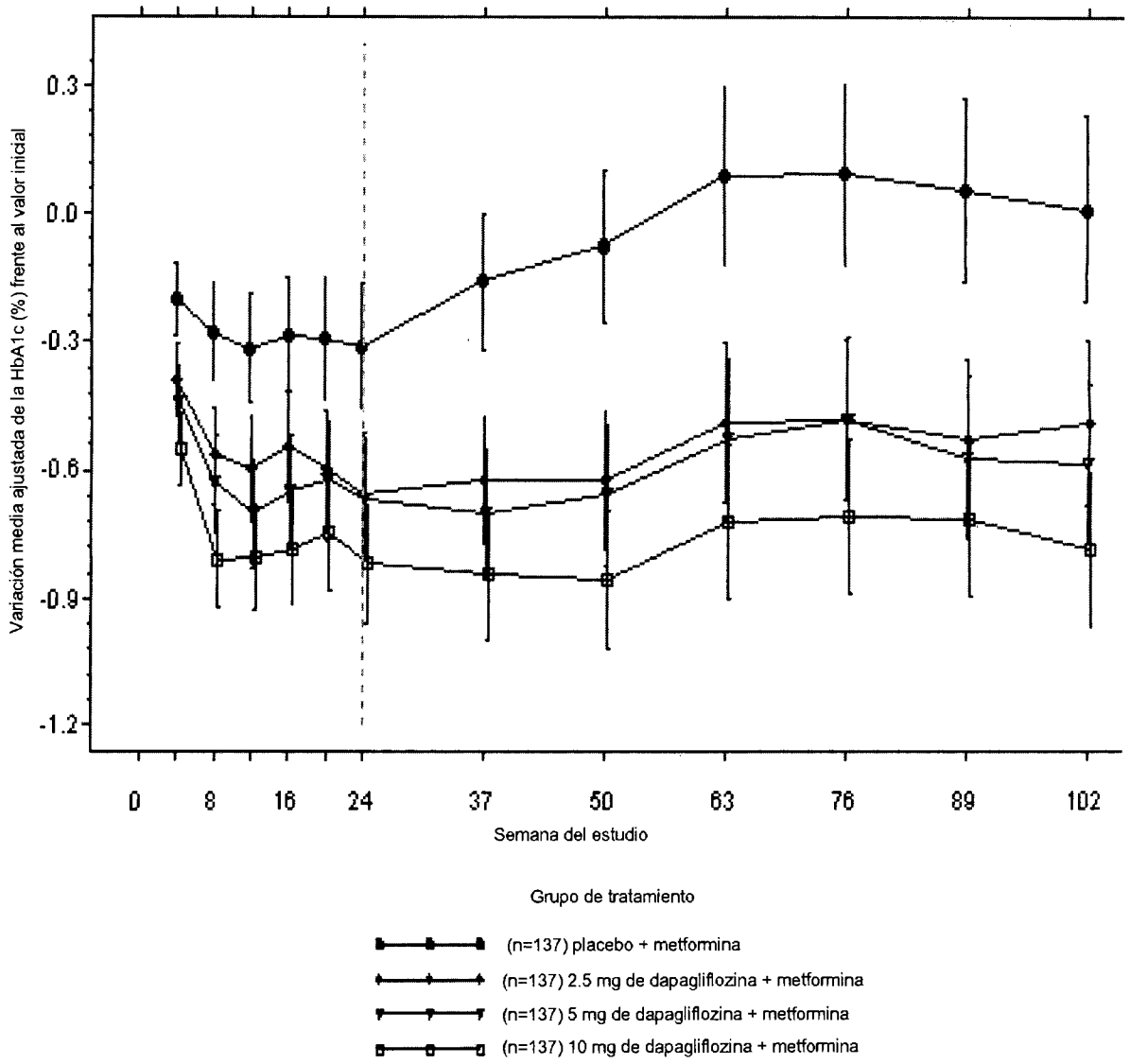
Tabla 5. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con placebo sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + metformina N=135†	Placebo + metformina N=137†
(media ajustada‡)		
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	-17.5§ (-25.0, -10.0)	
Variación entre el valor inicial y el valor medido en la semana 1 (media ajustada‡)	-16.5§ (N=115)	1.2 (N=126)
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	86.28	87.74
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	-2.86	-0.89
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	-1.97§ (-2.63, -1.31)	

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).
† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.00001$ frente a la asociación de placebo + metformina.
¶ $p < 0.05$ frente a la asociación de placebo + metformina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 5: Variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 102 semanas controlado con placebo sobre la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y metformina (análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate)



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Estudio controlado con la glipizida sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina

Un total de 816 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c > 6.5% y ≤ 10%) fueron aleatorizados en este estudio de no inferioridad de 52 semanas, controlado con la glipizida y con un periodo de extensión de 52 semanas, que evaluó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina. Los pacientes, que estaban recibiendo una dosis de metformina de al menos 1500 mg al día fueron distribuidos al azar, al cabo de un periodo de introducción de 2 semanas con placebo, entre el tratamiento con la glipizida o con 5 mg o 2.5 mg de dapagliflozina, aumentando progresivamente la dosis durante 18 semanas hasta que se alcanzara un efecto óptimo en la glucemia (GA < 110 mg/dl, < 6.1 mmol/l)) o bien la dosis máxima (20 mg de glipizida y 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA), en función de la tolerabilidad. Posteriormente se mantuvieron dosis constantes, salvo en los casos de ajuste a la baja para la prevención de la hipoglucemia.

Al final del periodo de ajuste de la dosis, el 87% de los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA habían alcanzado la dosis máxima (10 mg) frente al 73% de aquellos tratados con la glipizida (20 mg).[203] ~~MARCA~~FORXIGA produjo una reducción media de la HbA1c entre el valor inicial y la semana 52 (método LOCF) similar a la que se consiguió con la glipizida, lo cual demostró la no inferioridad (Tabla 6).[204] El tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA produjo una reducción media significativa del peso corporal entre el valor inicial y la semana 52 (método LOCF), mientras que en el grupo de la glipizida se registró un aumento medio del peso corporal.[205]

Según el análisis longitudinal de mediciones repetidas, la variación media ajustada de la HbA1c y del peso corporal fue de -0.32% y de -3.70 kg, respectivamente, entre el inicio y la semana 104 en los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA, y de -0.14% y 1.36 kg en los que recibieron la glipizida (Figuras 6 y 7). El 23.8% de los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA tuvieron una pérdida de peso ≥5% (valor ajustado), frente al 2.8% de los que recibieron la glipizida.[206]

En las semanas 52 y 104, la proporción de pacientes que habían abandonado el estudio por la falta de control glucémico (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo de la glipizida + metformina (3.6% y 21.6%, respectivamente) que en el grupo de ~~MARCA~~FORXIGA + metformina (0.2% y 14.5%, respectivamente).[207,208] En este estudio no se previó un tratamiento de rescate en caso de descontrol glucémico. En las semanas 52 y 104, respectivamente, la proporción de pacientes que habían sufrido al menos un episodio de hipoglucemia fue significativamente menor con ~~MARCA~~FORXIGA (3.5% y 4.3%) que con la glipizida (40.8% y 47.0%).[209]

Tabla 6. Resultados obtenidos después de 52 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con un medicamento de referencia que comparó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA o de glipizida al tratamiento con metformina

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA + metformina N=400†	Glipizida + metformina N=401†
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.52	−0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina (media ajustada‡) (IC del 95%)	0.00§ (−0.11, 0.11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina (media ajustada‡) (IC del 95%)	−4.65¶ (−5.14, −4.17)	
Porcentaje de pacientes con una pérdida de peso >5% (valor ajustado) (IC del 95%)	33.3%¶ (28.7, 37.9)	2.5% (1.0, 4.0)

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación.

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

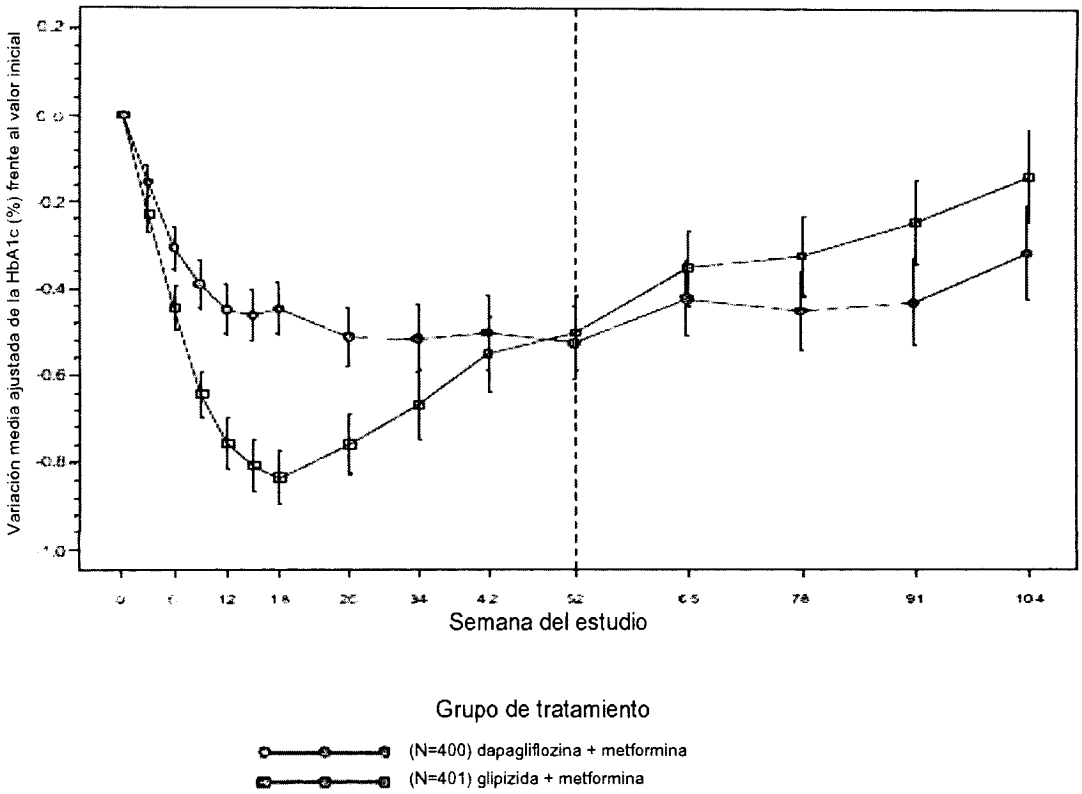
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

§ No inferioridad frente a la asociación de glipizida + metformina.

¶ $p < 0.0001$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

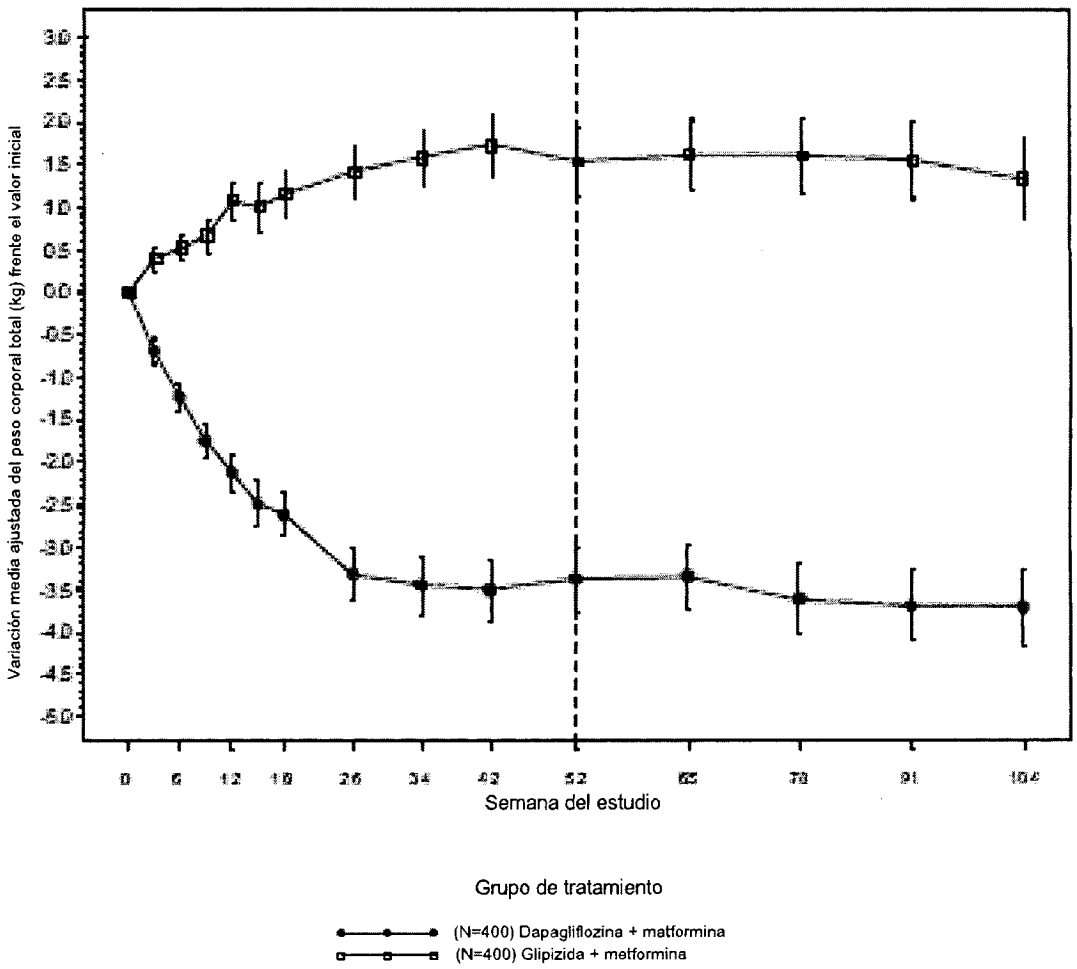
Figura 6: **Variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 104 semanas controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA o glipizida al tratamiento con metformina (análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate).**



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 7: Variación media ajustada del peso corporal frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 104 semanas controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA o glipizida al tratamiento con metformina (análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate).



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

10.2.2 Adición al tratamiento con otros antidiabéticos orales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con una sulfonilurea

Un total de 597 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c ≥ 7% y ≤ 10%) fueron aleatorizados en este estudio controlado con placebo de 24 semanas con una extensión de 24 semanas, que evaluó la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y glimepirida (una sulfonilurea).[4]

Los pacientes recibieron al menos la mitad de la dosis máxima recomendada de glimepirida en monoterapia (4 mg) durante un periodo de introducción de al menos 8 semanas antes de ser distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2.5 mg de dapagliflozina, 5 mg o 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA o un placebo, además de 4 mg al día de glimepirida. Se permitió reducir la dosis de glimepirida a 2 mg o incluso a 0 mg en caso de hipoglucemia durante el periodo terapéutico; en cambio, no se permitió aumentar la dosis de glimepirida.[210]

La asociación de glimepirida y 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA produjo una mejoría significativa de la HbA1c, la GA, la GPP de 2 horas y el peso corporal frente a la asociación de placebo + glimepirida después de 24 semanas (Tabla 7, Figura 8).[193,194,195,211] Después de 48 semanas, las variaciones medias ajustadas de la HbA1c, la GA y el peso corporal frente a los valores iniciales fueron de –0.73%, –28.8 mg/dl y –2.41 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + glimepirida, y de –0.04%, 2.6 mg/dl y –0.77 kg en los pacientes tratados con placebo + glimepirida, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate.[197,198,199,212]

La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo del placebo + glimepirida (16.2%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + glimepirida (2.0%).[213] Después de 48 semanas, la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con placebo + glimepirida (53.1%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + glimepirida (17.9%).[214]

Adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con una tiazolidinediona

Un total de 420 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c ≥ 7% y ≤ 10.5%) participaron en este estudio controlado con placebo de 24 semanas con un periodo de extensión de 24 semanas, que evaluó la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y pioglitazona sola (una tiazolidinediona [TZD]).[4] Los pacientes recibieron una dosis estable de 45 mg al día de pioglitazona (o de 30 mg al día en caso de no tolerar la dosis de 45 mg al día) durante 12 semanas y, después de un periodo de introducción de 2 semanas, fueron distribuidos al azar entre los grupos de tratamiento con 5 mg o 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA, o un placebo, además de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

dosis de pioglitazona que estaban tomando anteriormente. No se permitió ajustar la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA ni pioglitazona durante el estudio.[215]

La asociación de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA y pioglitazona produjo mejorías significativas de la HbA1c, la GPP de 2 horas, el peso corporal, la GA y la proporción de pacientes que consiguieron un valor de HbA1c < 7%, frente al grupo de tratamiento con placebo + pioglitazona (Tabla 7, Figura 9) después de 24 semanas.[193,194,195,216] El tratamiento con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + pioglitazona también produjo una mejoría significativa de la circunferencia de la cintura frente al grupo tratado con placebo + pioglitazona. Después de 48 semanas, las variaciones medias ajustadas frente a los valores iniciales de la HbA1c, la GA y el peso corporal fueron de –1.21%, –33.1 mg/dl y 0.69 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + pioglitazona, y de –0.54%, –13.1 mg/dl y 2.99 kg en los pacientes tratados con placebo + pioglitazona, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate.[197,198,199,218]

La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo tratado con placebo + pioglitazona (11.6%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + pioglitazona (3.7%).[219] Después de 48 semanas, la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con placebo + pioglitazona (33.8%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + pioglitazona (11.8%).[220]

Adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con insulina

Un total de 808 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c ≥ 7.5% y ≤ 10.5%) fueron aleatorizados en este estudio controlado con placebo de 24 semanas, con un periodo de extensión de 80 semanas, que evaluó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con insulina.[4] Los pacientes que habían recibido un régimen estable con una dosis media de al menos 30 UI de insulina inyectable al día durante un periodo de al menos 8 semanas antes de su admisión en el estudio, y un máximo de dos antidiabéticos orales (ADO), incluida la metformina, fueron distribuidos al azar, al cabo de un periodo de introducción de 2 semanas, entre los siguientes grupos: 2.5 mg de dapagliflozina, 5 mg o 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA o un placebo, además de la dosis de insulina y, en su caso, de otros ADO que estaban tomando anteriormente. Se efectuó una estratificación basada en la presencia o ausencia de un tratamiento de fondo con ADO. El aumento o la reducción de la dosis de insulina durante el periodo terapéutico sólo se autorizó en los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos en materia de control glucémico. No se permitieron modificaciones de la dosis del medicamento administrado con un diseño ciego ni de los ADO durante el periodo terapéutico, salvo una disminución de la dosis del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADO en caso de que surgieran problemas de hipoglucemia tras la interrupción del tratamiento con insulina.[221]

En este estudio, el 50% de los pacientes recibían inicialmente una monoterapia con insulina, mientras que el 50% tomaban uno o dos ADO además de la insulina.[222] Después de 24 semanas, la dosis de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA produjo una mejoría significativa de la HbA1c, del peso corporal y de la dosis media de insulina frente al grupo tratado con placebo + insulina, al usar hasta dos ADO o sin ellos (Tabla 7).[193,194,195,223] El efecto de ~~MARCA~~FORXIGA en la HbA1c fue similar en los pacientes tratados con insulina sola o con insulina + ADO.[224] Después de 48 semanas, las variaciones medias ajustadas frente a los valores iniciales de la HbA1c, la GA y el peso corporal fueron de -0.93%, -21.5 mg/dl y -1.79 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + insulina, y de -0.43%, -4.4 mg/dl y -0.18 kg, respectivamente, en los pacientes del grupo placebo + insulina, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate.[197,198,199,225] En la semana 104, las variaciones medias ajustadas frente a los valores iniciales de la HbA1c, la GA y el peso corporal fueron de -0.71%, -18.2 mg/dl y -1.97 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + insulina, y de -0.06%, -11.2 mg/dl y -0.91 kg, respectivamente, en los pacientes del grupo placebo + insulina, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate (véase la Figura 10).[226]

Después de 24 semanas, la proporción de pacientes que lograron reducir al menos un 10% su dosis de insulina fue mayor con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA que con el placebo. La proporción de pacientes que necesitaron un aumento de la dosis de insulina o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo tratado con placebo + insulina (29.2%) que en el grupo tratado con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + insulina (9.7%).[228] En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA con una dosis media de 76 UI al día, mientras que siguió aumentando (aumento medio de 10.5 UI y 18.3 IU, respectivamente frente al valor inicial) en los pacientes tratados con un placebo.[229,230] Después de 48 y 104 semanas, la proporción de pacientes que necesitaron un aumento de la dosis de insulina para mantener el control glucémico, o que suspendieron el tratamiento debido a la falta de control glucémico, fue mayor con el placebo (42.8% y 50.4%, respectivamente) que con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg (15.3% y 25.5%, respectivamente).[231,232]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 7. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en los estudios controlados con placebo sobre la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y antidiabéticos

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg	Placebo
Asociación con una sulfonilurea (glimepirida)		
Población por intención de tratar	N=151†	N=145†
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.07	8.15
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.82	−0.13
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.68§ (−0.86, −0.51)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	31.7%§	13.0%
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	172.4	172.7
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−28.5	−2.0
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−26.5§ (−33.5, −19.5)	
Glucemia posprandial de 2 horas¶ (mg/dl)		
Valor inicial (media)	329.6	324.1
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	-60.6	-11.5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−49.1§ (−64.1, −34.1)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	80.56	80.94
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−2.26	−0.72
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−1.54§ (−2.17, −0.92)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 7. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en los estudios controlados con placebo sobre la asociación de MARCAFORXIGA y antidiabéticos

Parámetro de eficacia	MARCAFORXIGA 10 mg	Placebo
Asociación con una tiazolidinediona (pioglitazona)		
Población por intención de tratar	N=140#	N=139#
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.37	8.34
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.97	−0.42
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	-0.55§ (−0.78, −0.31)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	38.8%**	22.4%
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	164.9	160.7
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−29.6	−5.5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−24.1§ (−32.2, −16.1)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	308.0	293.6
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−67.5	−14.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−53.3§ (−71.1, −35.6)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	84.82	86.40
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.14	1.64
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−1.78§ (−2.55, −1.02)	
Variación de la circunferencia de la cintura frente al valor inicial (cm) (media ajustada‡)	−0.17**	1.38

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 7. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en los estudios controlados con placebo sobre la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y antidiabéticos

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg	Placebo
Asociación con insulina y hasta 2 antidiabéticos orales o sin ellos		
Población de intención de tratar	N=194†	N=193†
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.58	8.46
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.90	−0.30
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.60§ (−0.74, −0.45)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

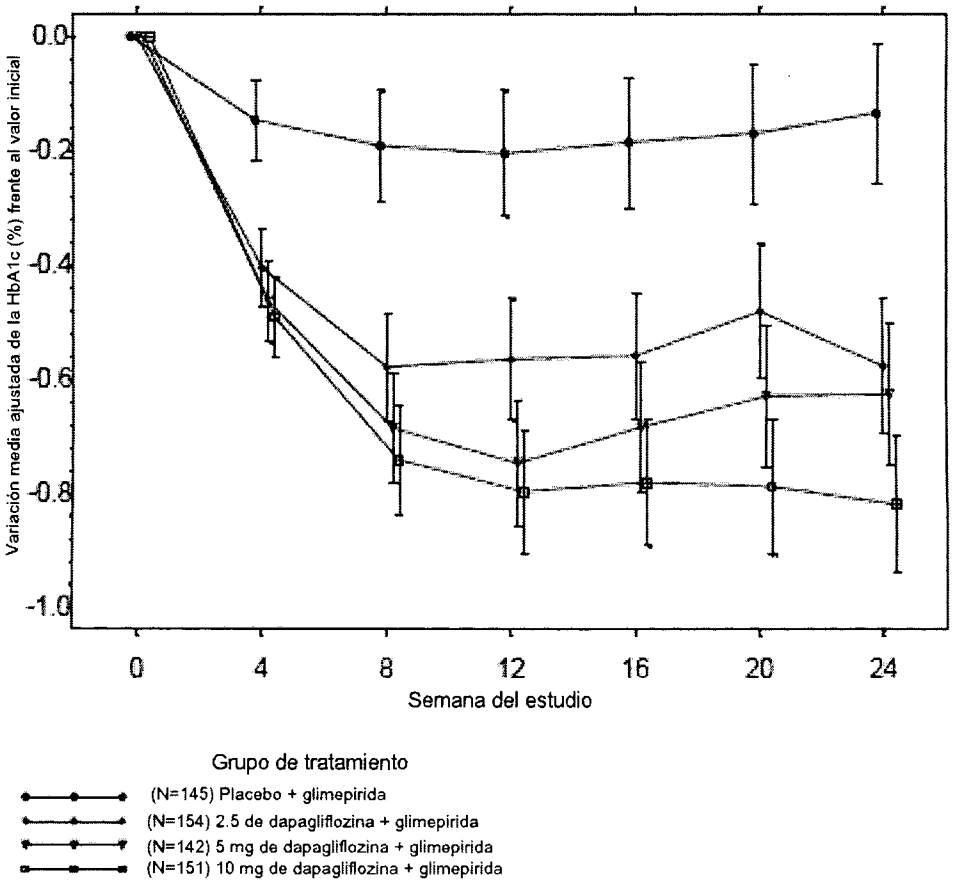
Tabla 7. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en los estudios controlados con placebo sobre la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA y antidiabéticos

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg	Placebo
Dosis diaria media de insulina (UI)[††]		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	−6.23[§] (−8.84, −3.63)	
Porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de al menos un 10% de la dosis diaria media de insulina (tras un ajuste en función del valor inicial)	19.6%**	11.0%
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	173.7	170.0
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−21.7	3.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−25.0[§] (−34.3, −15.8)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.63	94.21
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−1.67	0.02
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−1.68[§] (−2.19, −1.18)	

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).
† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$ frente al placebo.
• Glucemia posprandial de 2 horas en respuesta a una prueba de tolerancia a 75 mg de glucosa oral.
† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.
** $p < 0.05$ frente al placebo.
†† LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (después del tratamiento de rescate).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

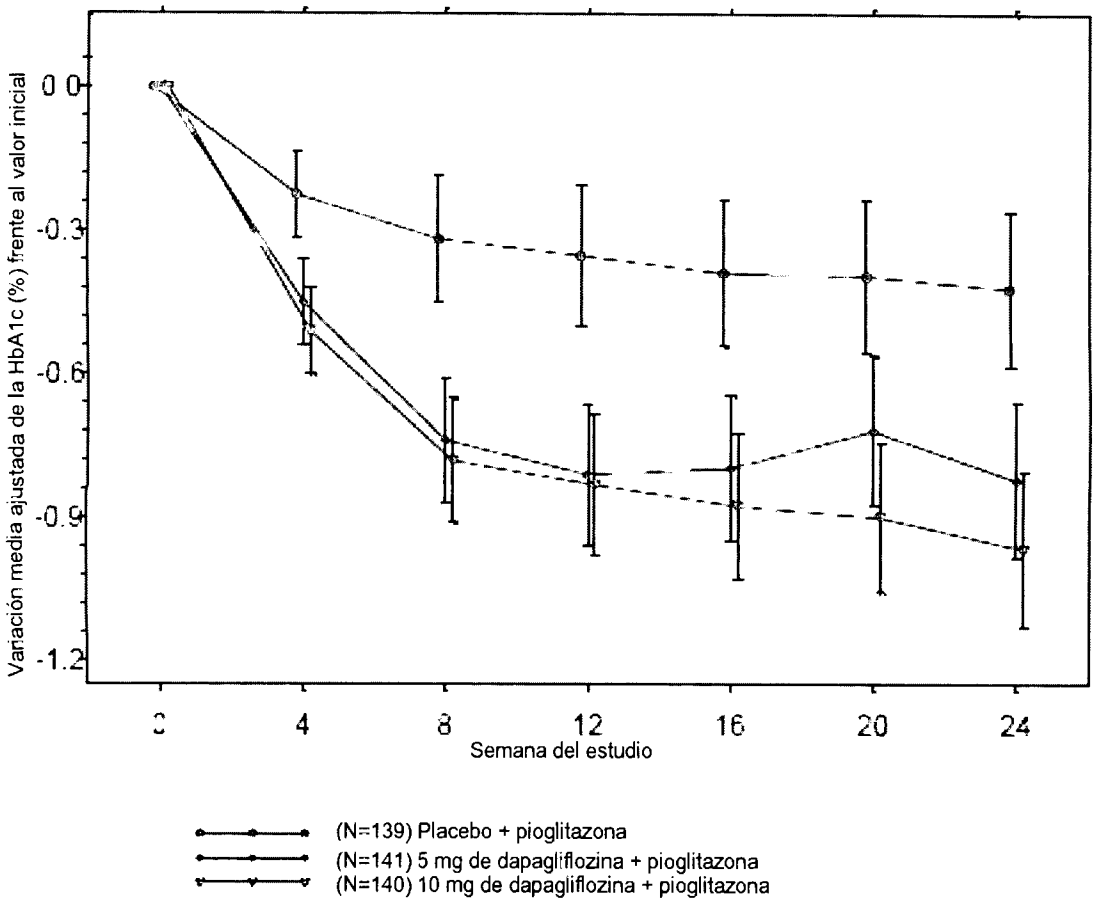
Figura 8: Variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 24 semanas controlado con placebo sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con una sulfonilurea (glimepirida).



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

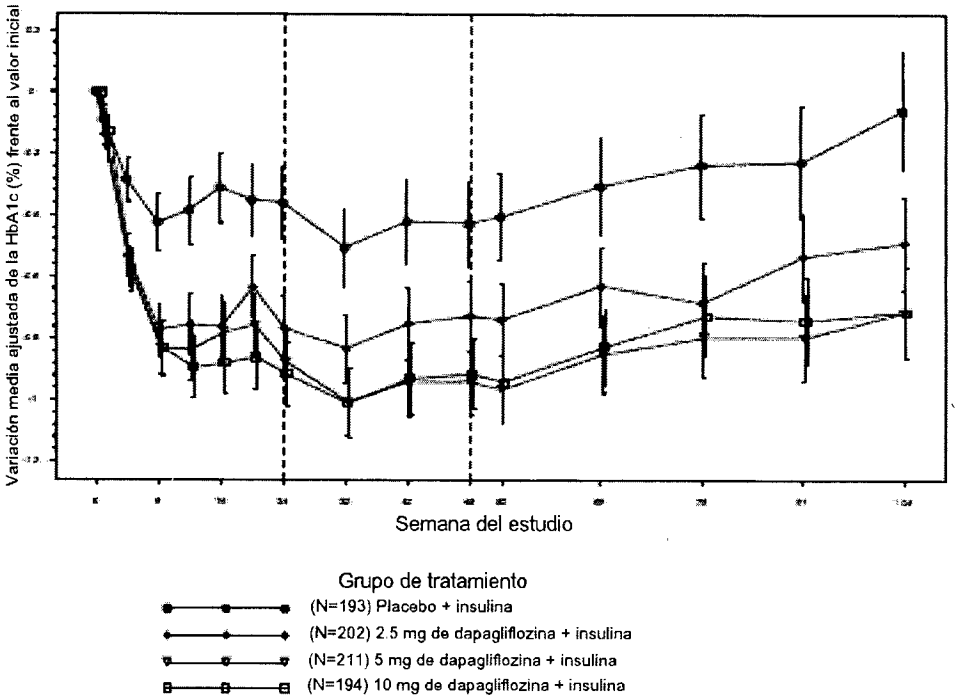
Figura 9: Variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 24 semanas controlado con placebo sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con una tiazolidinediona (pioglitazona).



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 10: Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 104 semanas controlado con placebo sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con insulina y hasta 2 antidiabéticos orales o sin ellos, excluyendo los datos obtenidos después del aumento de la dosis de insulina



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

Adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con sitagliptina sola o combinada con metformina

Este estudio controlado con placebo de 24 semanas y un periodo de extensión de 24 semanas incluyó un total de 452 pacientes con diabetes tipo 2 con un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7.0% y ≤10.0% en el momento de la aleatorización), no tratados anteriormente con antidiabéticos o que estaban recibiendo en el momento de su admisión un tratamiento con metformina o con un inhibidor de la DPP4 solo o combinado. Este estudio evaluó la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con sitagliptina (un inhibidor de la DPP4), sola o combinada con metformina.[233,234]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los pacientes elegibles fueron estratificados en función de si ya estaban recibiendo o no metformina (≥1500 mg al día) y, dentro de cada estrato, fueron aleatorizados a un tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + 100 mg de sitagliptina una vez al día o bien a un tratamiento con un placebo + 100 mg de sitagliptina una vez al día. Las variables se analizaron comparando 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA frente al placebo considerando la totalidad del grupo estudiado (sitagliptina con o sin metformina) y considerando cada estrato (sitagliptina sola o sitagliptina con metformina). El 37% de los pacientes no habían recibido un tratamiento antidiabético anteriormente, el 32% estaban recibiendo metformina sola, el 13% un inhibidor de la DPP4 solo y el 18% un inhibidor de la DPP4 + metformina.[235] No se permitió modificar la dosis de ~~MARCA~~FORXIGA, sitagliptina o metformina durante este estudio.

En asociación con la sitagliptina (con o sin metformina), el tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA produjo en la semana 24 mejoras significativas de la HbA1c, de la HbA1c en pacientes con valores iniciales ≥8%, de la GA y del peso corporal frente al grupo que recibió un placebo + sitagliptina (con o sin metformina) (Tabla 8).[236] Estas mejoras también ser observaron en el estrato de pacientes que recibieron 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + sitagliptina sola (n=110) frente al grupo tratado con placebo + sitagliptina sola (n=111), y en el estrato que recibió 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + sitagliptina y metformina (n=113) frente al grupo placebo + sitagliptina con metformina (n=113) (Tabla 8).[237]

Tabla 8. Resultados de un estudio de 24 semanas controlado con placebo (método LOCF*) sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con sitagliptina, con o sin metformina (población total analizada y estratos con o sin metformina)

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina con o sin metformina	Placebo + sitagliptina con o sin metformina	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina	Placebo + sitagliptina	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina + metformina	Placebo + sitagliptina + metformina
	N=223[†]	N=224[†]	N=110[†]	N=111[†]	N=113[†]	N=113[†]
HbA1c (%)						
Valor inicial (media)	7.90	7.97	7.99	8.07	7.80	7.87
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−0.45	0.04	−0.47	0.10	−0.43	−0.02
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.48[§] (−0.62, −0.34)		−0.56[§] (−0.79, −0.34)		−0.40[§] (−0.58, −0.23)	
Variación de la HbA1c en	−0.80[¶]	0.03	−0.81[§]	0.06	−0.79[§]	0.0

Tabla 8. Resultados de un estudio de 24 semanas controlado con placebo (método LOCF*) sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con sitagliptina, con o sin metformina (población total analizada y estratos con o sin metformina)

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina con o sin metformina	Placebo + sitagliptina con o sin metformina	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina	Placebo + sitagliptina	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina + metformina	Placebo + sitagliptina + metformina
pacientes con una HbA1c inicial ≥8% (media ajustada‡)	(N= 94)	(N= 99)				
GA (mg/dl)						
Valor inicial (media)	161.7	163.1	157.3	161.5	165.9	164.7
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−24.1	3.8	−22.0	4.6	−26.2	3.0
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−27.9§ (−34.5, −21.4)		−26.6§ (−36.3, −16.85)		−29.2§ (−38.0, −20.4)	
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (media)	91.02	89.23	88.01	84.20	93.95	94.17
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−2.14	−0.26	−1.91	−0.06	−2.35	−0.47
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−1.89§ (−2.37, −1.40)		−1.85§ (−2.47, −1.23)		−1.87§ (−2.61, −1.13)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 8. Resultados de un estudio de 24 semanas controlado con placebo (método LOCF*) sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con sitagliptina, con o sin metformina (población total analizada y estratos con o sin metformina)

Parámetro de eficacia	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina con o sin metformina	Placebo + sitagliptina con o sin metformina	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina	Placebo + sitagliptina	~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + sitagliptina + metformina	Placebo + sitagliptina + metformina
PAS en posición sentada en la semana 8 en pacientes con una PAS inicial ≥130 mmHg						
Valor inicial (media)	140.5 (N=111)	139.3 (N=101)	138.5	137.9	141.9	140.3
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−6.0	−5.1	−6.6	−4.2	−5.3	−5.5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.86 (−3.8, 2.0)		−2.4 (−6.4, 1.7)		0.2 (−3.85, 4.32)	
GPP después de 2 horas ¶ (mg/dl)						
Valor inicial (media)	227.8	226.3	225.3	231.2	230.2	221.0
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−47.7	−4.8	−46.3	−2.6	−48.9	−7.2
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−42.9 (−52.1, −33.8)		−43.7 (−55.9, −31.5)		−41.6 (−55.4, −27.8)	
Pacientes con una disminución de la HbA1c ≥ 0.7% (ajustada, %)	35.4%	16.6%	42.8	17.2	28.0	16.0

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación (antes del tratamiento de rescate, en su caso).
† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$ frente al placebo.
¶ Glucemia posprandial de 2 horas en respuesta a una prueba de tolerancia a 75 mg de glucosa oral.

En la semana 48, la variación media ajustada con respecto al valor inicial de la HbA1c, de la HbA1c en pacientes con valores iniciales ≥8%, de la GA, de la GPP y del peso corporal fueron −0.30%, −0.72%, −19.7 mg/dl, −43.0 mg/dl and −2.03 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + sitagliptina con o sin metformina, y de 0.38%, 0.26%, 13.4 mg/dl,−12.1 mg/dl y 0.18 kg en aquellos que recibieron el placebo + sitagliptina con o sin metformina, según el análisis longitudinal de mediciones repetidas que excluyó los datos obtenidos después del rescate.[238] En la semana 48, en el estrato sin metformina, la variación

media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial fue del 0.00% en los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + sitagliptina, frente al 0.85% con el placebo + sitagliptina. En el estrato con metformina, la variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial fue de -0.44% en los tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA + sitagliptina frente al 0.15% con el placebo + sitagliptina, según el análisis longitudinal de mediciones repetidas que excluyó los datos posteriores al rescate.[239]

En las semanas 24 y 48, la proporción de pacientes que recibieron un tratamiento de rescate o que suspendieron el tratamiento por un control glucémico deficiente (ajustado en función de la HbA1c inicial) fue mayor con la sitagliptina con o sin metformina (41.5% y 56.6%, respectivamente) que con ~~MARCA~~FORXIGA con o sin metformina (18.8% y 32.7%, respectivamente).[240,241]

10.3 Estudios complementarios

Pacientes diabéticos con disfunción renal moderada

Se llevó a cabo un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal moderada para evaluar distintos parámetros relacionados con el control glucémico y la seguridad en esta población. El tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA no produjo mejorías de importancia clínica o estadísticamente significativas de la HbA1c frente al placebo en la población total del estudio[242] (véase el apartado 5.11).

Absorciometría de rayos X de doble energía en pacientes diabéticos

Habida cuenta del modo de acción de ~~MARCA~~FORXIGA, se llevó a cabo un estudio para evaluar la composición del organismo y la densidad mineral ósea. La adición de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento con metformina en 182 pacientes con diabetes tipo 2 durante un periodo de 24 semanas produjo mejorías significativas frente al placebo + metformina, respectivamente,[243] del peso corporal (variación media con respecto al valor inicial: -2.96 kg frente a –0.88 kg), de la circunferencia de la cintura (variación media con respecto al valor inicial: –2.51 cm frente a –0.99 cm) y de la masa adiposa del organismo medida por DXA (variación media con respecto al valor inicial: –2.22 kg frente a –0.74 kg) en lugar de una pérdida de tejido magro o de líquidos. En un subestudio que incluyó análisis por RMN, el tratamiento con la asociación de ~~MARCA~~FORXIGA + metformina produjo una disminución numérica de la masa adiposa visceral frente al tratamiento con placebo + metformina (variación con respecto al valor inicial: –322.6 cm^3 frente a –8.7 cm^3).[244]

En una extensión de este estudio hasta la semana 50, ninguno de los grupos presentó variaciones de la densidad minera ósea de la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera total (la variación media frente al valor inicial fue <0.5% en todas las zonas anatómicas).[245]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes diabéticos con afecciones cardiovasculares

En el marco de dos estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración y periodos de extensión de 78 semanas, un total de 1887 pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares (CV) recibieron un tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA o un placebo.

En estos estudios participaron pacientes con una afección CV confirmada y un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7.0% y ≤10.0%), pese a un tratamiento estable con antidiabéticos orales (ADO) o insulina (sola o combinada) antes de su admisión en el estudio. Los pacientes fueron estratificados en función de su edad (<65 o ≥65 años), del uso o no de insulina y del tiempo transcurrido desde el acontecimiento cardiovascular cualificador más reciente (>1 año o <1 año antes de su admisión en el estudio).[246,247] Sumando los dos estudios, 942 pacientes recibieron ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg y 945 el placebo. El 96% de aquellos tratados con ~~MARCA~~FORXIGA en los dos estudios eran hipertensos en el momento de su admisión, la mayoría desde hace más de 10 años. El acontecimiento cardiovascular cualificador más frecuente fue la cardiopatía coronaria (75%) o el accidente cerebrovascular (22%). Aproximadamente el 19% de los pacientes tomaban diuréticos de asa en el momento de la admisión y el 15% padecían insuficiencia cardiaca congestiva (el 2% de clase III o más según la NYHA). Aproximadamente el 37% de los pacientes tratados con ~~MARCA~~FORXIGA 10 mg también recibían una combinación de metformina + un antidiabético oral en el momento de su admisión (sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor de la DPP4 u otro antidiabético asociado o no con insulina), el 39% recibían insulina + al menos un antibiabético oral y el 18% solamente insulina.[48,49]

En estos dos estudios, la adición de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA al tratamiento antidiabético existente produjo una mejora significativa durante el periodo de 24 semanas de las covariables principales de HbA1c y beneficio clínico compuesto. Éste último se definió como la proporción de pacientes con una disminución absoluta de la HbA1C del 0.5% frente al valor inicial, una pérdida relativa del peso corporal total de al menos el 3% frente al peso inicial, y una caída absoluta de al menos 3 mmHg de la presión arterial sistólica en posición sentada frente al valor inicial (Tabla 9). También se observaron mejoras significativas del peso corporal total y de la presión arterial sistólica en posición sentada.[248,249]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 9: Resultados obtenidos en la semana 24 (método LOCF*) en dos estudios controlados con placebo que compararon el tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA y un placebo en pacientes diabéticos con afecciones cardiovasculares

	Estudio 1		Estudio 2	
Parámetro de eficacia	**~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual**	**PLACEBO + tratamiento habitual**	**~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual**	**PLACEBO + tratamiento habitual**
	N=455†	**N=459†**	**N=480†**	**N=482†**
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	8.18	8.08	8.04	8.07
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.38	0.08	−0.33	0.07
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.46§ (−0.56, −0.37)		−0.40§ (−0.50, −0.30)	
Pacientes que obtuvieron un beneficio clínico compuesto (%)	11.7	0.9	10.0	1.9
Diferencia con respecto al placebo (porcentaje ajustado)	9.9§		7.0§	
Componentes de la variable compuesta (%)[250,251]				
Pacientes con una disminución absoluta de la HbA1c ≥0.5% (porcentaje ajustado)	46.2	19.7	42.2	21.2
Pacientes con una pérdida de peso corporal de al menos 3% frente al peso inicial (porcentaje ajustado)	40.0	13.9	41.3	15.4
Pacientes con una disminución absoluta de la PAS ≥3 mmHg (porcentaje ajustado)	49.4	41.4	46.3	40.7

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 9: Resultados obtenidos en la semana 24 (método LOCF*) en dos estudios controlados con placebo que compararon el tratamiento con ~~MARCA~~FORXIGA y un placebo en pacientes diabéticos con afecciones cardiovasculares

	Estudio 1		Estudio 2	
Parámetro de eficacia	**~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual**	**PLACEBO + tratamiento habitual**	**~~MARCA~~FORXIGA 10 mg + tratamiento habitual**	**PLACEBO + tratamiento habitual**
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	92.63	93.59	94.53	93.22
Variación frente al valor inicial (media ajustada ‡)	−2.56	−0.30	−2.53	−0.61
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada ‡) (IC del 95%)	−2.27§ (−2.64, −1.89)		−1.93§ (−2.31, −1.54)	
Pérdida de peso de al menos el 5% en pacientes con un IMC inicial ≥27 kg/m^2 (%)	16.5§	4.0	18.4§	4.8
Presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg)				
Variación entre el inicio y la semana 24 (media ajustada ‡)	−2.99	−1.03	−2.70	0.32
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada ‡) (IC del 95%)	−1.95¶ (−3.56, −0.34)		−3.02¶ (−4.59, −1.46)	
Variación de la PAS en posición sentada durante 8 semanas en pacientes con una PAS inicial ≥130 mmHg (media ajustada ‡)	-	-	−5.33¶	−1.89

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación.
† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$
¶ $p < 0.05$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En los grupos predefinidos en función de la edad (<65 y ≥65 años), los pacientes tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA también mostraron mejoras significativas de las covariables principales (HbA1c y beneficio clínico compuesto) frente al placebo en los dos estudios. En estos dos grupos de edad, en los pacientes <65 años tratados con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA se registró asimismo frente al placebo una mejora significativa del peso corporal total y una disminución significativa de la presión arterial sistólica en posición sentada.[252,253,254,255]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

10.4 Presión arterial

La dosis de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA redujo la presión arterial sistólica un promedio de 1.3 a 5.3 mmHg (tras la corrección del efecto placebo) entre el inicio del estudio y la semana 24 en todos los estudios sobre la monoterapia y en los estudios controlados con placebo sobre la adición de ~~MARCA~~FORXIGA a otros tratamientos.[256]

En los dos estudios específicos en pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares, el tratamiento con 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA redujo la presión arterial sistólica un promedio de 2.0 a 3.0 mmHg (tras la corrección del efecto placebo) entre el inicio del estudio y la semana 24 (véase la Tabla 8).[248,249]

11 DATOS PRECLÍNICOS DE TOXICOLOGÍA

11.1 Potencial cancerígeno, potencial mutágeno y alteración de la fecundidad

En estudios de 2 años sobre el poder cancerígeno, la dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones[257] ni en ratas[258] con ninguna de las dosis evaluadas. Las dosis orales administradas a los ratones fueron de 5, 15 y 40 mg/kg/día en los machos y de 2, 10 y 20 mg/kg/día en las hembras, mientras que las dosis orales administradas a las ratas fueron de 0.5, 2 y 10 mg/kg/día tanto en los machos como en las hembras. Las dosis máximas evaluadas en ratones fueron equivalentes a una exposición (ABC) de 72 veces (machos) y 105 veces (hembras) el ABC humana correspondiente a la DMRH de 10 mg al día. En ratas, las exposiciones fueron de aproximadamente 131 veces (machos) y 186 veces (hembras) el ABC humana correspondiente a la DMRH.

La dapagliflozina dio resultados negativos en el ensayo de mutagénesis de Ames[259,260,261], pero resultados positivos en un ensayo de clastogénesis *in vitro*, aunque solamente en presencia del sistema de activación metabólica S9 y con concentraciones ≥ 100 µg/ml.[262,263,264] Cabe notar que la dapagliflozina no mostró efectos clastógenos *in vivo* en una serie de ensayos que evaluaron la formación de micronúcleos o la reparación del ADN en ratas sujetas a una exposición > 2100 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH.[265,266] Tales ensayos, junto con la ausencia de hallazgos tumorales en los estudios sobre el poder cancerígeno en ratas y ratones, demuestran que la dapagliflozina no plantea un riesgo genotóxico para el ser humano.

En un estudio sobre la fecundidad y el desarrollo embrionario inicial en ratas,[267] se administraron dosis de 15, 75 o 300/210 mg/kg/día de dapagliflozina a los machos (la dosis de 300 mg/kg/día se redujo a 210 mg/kg/día después de 4 días) y dosis de 3, 15 o 75 mg/kg/día a las hembras. La dapagliflozina no tuvo ningún efecto en el apareamiento, la fecundidad o el desarrollo embrionario inicial de los animales, tanto machos como hembras, tratados con cualquiera de las dosis examinadas (exposiciones ≤ 1708 y 998 veces la exposición correspondiente a la DMRH en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

los machos y en las hembras, respectivamente). No obstante, con la dosis de 300/210 mg/kg/día se observaron disminuciones del peso de las vesículas seminales y del epidídimo, disminuciones de los recuentos y de la motilidad de los espermatozoides, además de pequeñas cantidades de espermatozoides morfológicamente anormales.

11.2 Teratogénesis y alteraciones del desarrollo inicial

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

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes en el que se administraron dosis de dapagliflozina de 1, 15 y 75 mg/kg/día directamente desde el día posnatal 21 (DPN 21) hasta el DPN 90, se observaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; con la dosis más baja examinada, las exposiciones de las crías fueron ≥ 15 x DMRH.[25] Estos hallazgos se acompañaron de aumentos del peso de los riñones y de hipertrofia renal macroscópica, en función de la dosis, con todos los niveles de dosis examinados. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no fueron totalmente reversibles durante el periodo de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y posnatal también se administraron dosis de 1, 15 o 75 mg/kg/día a ratas hembras desde el día 6 de la gestación (DG 6) hasta el DPN 21 y las crías fueron expuestas indirectamente *in utero* y a través de la lactancia.[31] (Se llevó a cabo un estudio satélite para evaluar la excreción de la dapagliflozina en la leche y la exposición de las crías).[268] Nuevamente se observó un aumento de la incidencia o intensidad de dilataciones pélvicas renales en la progenie adulta de las ratas tratadas, aunque sólo con la dosis de 75 mg/kg/día (las exposiciones asociadas de las madres y de las crías fueron, respectivamente, de 1415 y 137 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). Los demás efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías en función de la dosis, pero solamente con dosis ≥ 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías ≥ 29 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). La toxicidad materna, que se observó únicamente con la dosis de 75 mg/kg/día, se limitó a reducciones pasajeras del peso corporal y del consumo de alimentos al principio del tratamiento. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo (1 mg/kg/día) se asocia con una exposición sistémica de las madres de aproximadamente 19 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, la dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los periodos de organogénesis más

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

importantes de cada especie.[27,28] En conejos no se observaron efectos tóxicos ni en las madres ni en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas (20, 60 y 180 mg/kg/día); la dosis de 180 mg/kg/día se asoció con una exposición sistémica de aproximadamente 1191 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH.[29] En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embrioletales ni teratógenos con dosis de hasta 75 mg/kg/día (1441 veces la DMRH).[30] El tratamiento con dosis ≥ 150 mg/kg/día (≥ 2344 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH) produjo efectos tóxicos en la madre y en el desarrollo. La toxicidad materna consistió en mortalidad, signos clínicos adversos y disminuciones del peso corporal y del consumo de alimentos. Los efectos tóxicos en el desarrollo consistieron en un aumento de la mortalidad embrionaria y fetal, un aumento de la incidencia de malformaciones y alteraciones esqueléticas fetales, y reducciones del peso corporal de los fetos. Entre las malformaciones observadas, hubo una baja incidencia de malformaciones arteriales, costillas fusionadas y centros vertebrales malformados, duplicación del manubrio esternal y centros esternales malformados. Las alteraciones esqueléticas consistieron básicamente en reducciones de la osificación.

11.3 Toxicología en animales

Se consideró que la mayoría de los efectos observados en los estudios fundamentales de toxicidad tras dosis repetidas, tanto en ratas como en perros, fueron secundarios a los aumentos de la glucosa urinaria mediados por la actividad farmacológica de la dapagliflozina e incluyeron disminuciones o aumentos del peso corporal, aumentos del consumo de alimentos y aumentos del volumen de orina debidos a la diuresis osmótica. La dapagliflozina fue bien tolerada tras la administración oral a ratas durante un periodo de hasta 6 meses, usando dosis ≤ 25 mg/kg/día[269] (≥ 346 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH), y a perros durante un periodo de hasta 12 meses con dosis ≤ 120 mg/kg/día[270] (≥ 3200 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). Además, los estudios realizados con dosis únicas de dapagliflozina indicaron que, en los estudios de toxicidad en ratas y perros, el metabolito 3-O-glucurónido de dapagliflozina se habría formado con grados de exposición (ABC) superiores o aproximadamente iguales a la exposición humana prevista a este metabolito tras la administración de la DMRH. En ratas, el hallazgo de toxicología preclínica más importante fue un aumento de la mineralización del tejido y hueso trabecular (acompañado de un aumento de la concentración sérica de calcio), que se observó únicamente con grados de exposición elevados (≥ 2100 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). A pesar de exposiciones ≥ 3200 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH, no se identificaron efectos tóxicos en los órganos afectados ni efectos que limitaran la dosis durante el estudio de 12 meses en perros.[270]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

12 PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

12.1 Lista de excipientes

Cada comprimido recubierto de ~~MARCA~~FORXIGA contiene 5 mg o 10 mg de dapagliflozina y los siguientes componentes inactivos: ~~celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Además, la película de recubrimiento contiene los siguientes componentes inactivos: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro amarillo.~~[271] Según fórmula aprobada en Resolución de Registro

12.2 Incompatibilidades

No procede.

12.3 Plazo de caducidad

Instrucciones para el personal de registro local: incluir las especificaciones requeridas por sus autoridades sanitarias locales. Conservación 24 meses, almacenado a no más de 30

Instrucciones para el personal de registro local: incluir las especificaciones que figuran en el expediente de calidad (información química, de fabricación y de control de calidad), requeridas por la reglamentación local aplicable de su país/región.

12.4 Naturaleza y contenido del envase

Instrucciones para el personal de registro local: incluir en la información de prescripción local las presentaciones que se comercializarán en su país.

- Los comprimidos recubiertos de 5 mg de ~~MARCA~~FORXIGA (dapagliflozina propanodiol) son amarillos, biconvexos, redondos y llevan ~~la marca~~FORXIGA "5" grabada en una cara y "1427" en la otra.[273]

- Los comprimidos recubiertos de 10 mg de ~~MARCA~~FORXIGA (dapagliflozina propanodiol) son amarillos, biconvexos, romboidales y llevan ~~la marca~~FORXIGA "10" grabada en una cara y "1428" en la otra.[273]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

12.5 Instrucciones especiales de uso, manipulación y desecho

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

bibliografía

1. 3.2.S Drug Substance. - Section 3.2.S.1.1 Nomenclature.Document Control No. 930047831.

2. 3.2.S Drug Substance. - Section 3.2.S.1.2. Structure.BMS Document Control No. 930047831.

3. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 2.2.2 Phase 3 monotherapy studies. Document Control No. 930047348.

4. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 2.2.3 Phase 3 add-on combination studies. Document Control No. 930047348.

5. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 2.2.4 Phase 3 active comparator study. Document Control No. 930047348.

6. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Table 11.2.1.2 Primary and key secondary efficacy endpoints by strata, 24 week short-term. Document Control No. 930056628.

7. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 2.2.4 Phase 3 initial combination studies. Document Control No. 930047348.

8. Clinical Overview. 2.5. Section 4.4.1 Efficacy as a function of dose. Document Control No. 930048282.

9. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 4.1 Dose recommendation. Document Control No. 930047348.

10. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 4.2 Timing of dosing. Document Control No. 930047348.

11. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 4.3 Dosing in renal impairment. Document Control No. 930047348.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

12. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 4.4 Dosing in hepatic impairment. Document Control No. 930047348.

13. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 4.5 Dosing in other special populations. Document Control No.930047348.

14. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 4.6 Drug-drug interactions. Document Control No. 930047348.

15. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Section 2.1.4 Other Serious Adverse Events. Document Control No. 930047035.

16. Clinical Overview. 2.5. Section 4.3.4.2 Baseline Renal Function. Document Control No. 930048282.

17. Clinical Overview. 2.5. Section 5.4.2 Subjects with renal impairment. Document Control No. 930048282.

18. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Section 2.1.6.5 Renal Impairment or Failure. Document Control No. 930047035.

19. Clinical Overview. 2.5. Section 5.3.6 Volume depletion. Document Control No. 930048282.

20. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Section 2.1.6.6 Volume depletion. Document Control No. 930047035.

21. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 321B Adverse Events of Urinary Tract Infection Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

22. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 57 Adverse Events Suggestive of Urinary Tract Infection Short-term Double-blind Treatment Period including Data after Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

23. Clinical Overview. 2.5. Section 5.3.2 Hypoglycemia. Document Control No. 930048282.

24. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Section 2.1.6.2 Hypoglycemia (Including Accidents). Document Control No. 930047035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

25. BMS-512148: Two-month oral developmental study in juvenile rats with a 1-month recovery (Study No. DN09009). Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No. 930044589.

26. Summary of Clinical Safety. 2.7.4 Use in Pregnancy and Lactation. Document Control No. 930047035.

27. BMS-512148: Oral study of embryo-fetal development in rats (Study No. DN03102), Bristol-Myers Squibb Company; 2004. BMS Document Control No. 930008800.

28. BMS-512148: Oral study of embryo-fetal development in rabbits (Study No. DN03111), Bristol-Myers Squibb Company; 2004. BMS Document Control No. 930008139

29. BMS-512148: Thirteen-Day Oral Toxicokinetics Study in Pregnant Rabbits (Study No. DN04051). Bristol-Myers Squibb Company; 2005. BMS Document Control No. 930009487.

30. BMS-512148: Ten-Day Oral Toxicokinetics Study in Pregnant Rats (Study No. DN04052). Bristol-Myers Squibb Company; 2005. BMS Document Control No. 930009480.

31. Dapagliflozin (BMS-512148): Oral study of pre- and postnatal development in rats (Study No. DN09008). Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No. 930044500.

32. Supplemental Cardiovascular Events Meta-analysis Report (Cut-off Date 15-July-2011). Dapagliflozin. Table 1 Overview of Phase 2b and 3 studies included in the CV events meta-analysis. Document Control No. 930055311.

33. Supplemental Cardiovascular Events Meta-analysis Report (Cut-off Date 15-July-2011). Dapagliflozin. Section 9 Conclusion(s). Document Control No. 930055311.

34. Summary of Clinical Efficacy. 2010. 2.7.3. Figure 23 Difference versus Placebo in Adjusted Mean Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (LOCF) Excluding Data after Rescue By eGFR Category (Pooled Monotherapy/Combination therapy Studies) Randomized Subjects/Full Analysis Set. Document Control No. 930047348.

35. Summary of Clinical Safety. 2010. 2.7.4. Section 5.1.3. Estimated Glomerular Filtration Rate. Document Control No. 930047035.

36. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.3.2 Efficacy of dapagliflozin in subjects with moderate renal impairment. Document Control No. 930047348.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

37. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 7.1 Overall Efficacy Summary. Document Control No. 930045246.

38. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Table 7.2 HbA1c (Percent) Adjusted Mean Change from Baseline at Week 24 (LOCF), Excluding Data After Rescue, Evaluable Subjects (MB102029). Document Control No. 930045246.

39. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 7.2.3 Effect on HbA1c in Stage 3A and 3B Substrata of Moderate Renal Impairment (Ad-hoc Analysis). Document Control No. 930045246.

40. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Table 8.8.3.1.A Estimated GFR (mL/min/1.73 m2): Adjusted Mean Change from Baseline at Week 52 (Observed),Including Data After Rescue, Treated Subjects (MB102029). Document Control No. 930045246.

41. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Table 8.8.3.1.C Summary Statistics for Estimated CrCl (mL/min), 52-Week Short-term Plus Long-term Double-blind Treatment Period, Including Data After Rescue, Treated Subjects (MB102029). Document Control No. 930045246.

42. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Control. Figure 8.8.3.1 Estimated GFR (mL/min/1.73m^2) Change from Baseline Over Time, 52-Week Short-term Plus Long-term Double-blind Treatment Period. Document Control No. 930045246.

43. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 8.8.4 Bone Metabolism Evaluation. Document Control No. 930045246.

44. Summary of Clinical Safety. 2010. 2.7.4. Section 2.1.6.7 Bone Metabolism. Document Control No. 930047035.

45. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 8.8.4 Bone Metabolism Evaluation. Document Control No. 930045246.

46. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 6.1 Disposition. Document Control No. 930055532.

47. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 6.1 Disposition. Document Control No. 930055526.

48. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 6.4 Demographic and other subject characteristics. Document Control No. 930055532.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

49. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 6.4 Demographic and other subject characteristics. Document Control No. 930055526.

50. Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2.7.2. Section 1.2.2 Pharmacokinetic Characteristics of Dapagliflozin. Document Control No. 930047848.

51. Pharmacokinetic Written Summary 2.6.4. Section 7 Pharmacokinetic Drug Interactions. Document Control No. 930045671.

52. Study MB102026 Final Clinical Study Report: Pharmacokinetic Drug Interaction Study with Dapagliflozin and Metformin in Healthy Subjects. Document Control No. 930034056.

53. Study MB102017 Final Clinical Study Report: Pharmacokinetic Drug Interaction Study with Dapagliflozin and Pioglitazone in Healthy Subjects. Document Control No. 930026239.

54. Study MB102037 Final Study Report: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. Document Control No. 930040148.

55. Study D1692C00002 Final Study Report: An Open-Label, Multi-Centre, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Voglibose (0.2 mg tid) on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Oral Administration of Dapagliflozin (10 mg) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Document Control No. 930046538.

56. Pharmacokinetic Drug Interaction Study of BMS-512148 and Hydrochlorothiazide in Healthy Subjects. Document Control No. 930019215.

57. Study MB102057 Final Clinical Study Report: A Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction and Pharmacodynamic Effects on Renal Parameters of Bumetinide (1 mg) and Dapagliflozin (10 mg) when Coadministered in Healthy Subjects. Document Control No. 930044747.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

58. Study MB102036 Final Study Report: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. Document Control No. 930038101.

59. Study MB102074 Final Clinical Study Report: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. Document Control No. 930047273.

60. Study MB102093 Final Clinical Study Report: Effect of Mefenamic Acid on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. Document Control No. 930051308.

61. Study MB102058 Final Clinical Study Report: Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. Document Control No. 930043784.

62. Summary of Clinical Safety 2012. 2.7.4. Section 2.1.6 Analysis of adverse events by organ system or syndrome. Document No. 9_.

63. Summary of Clinical Safety 2010. 2.7.4. Table 6 Number of Subjects per Treatment Group by Population. Document Control No. 930047035.

64. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 27 Overall Adverse Events Summary, Short-term Double-blind Treatment Period including Data after Rescue - Placebo-controlled Pool, Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

65. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 39 Adverse Events Leading to Discontinuation Occurring in at Least 2 Subjects in Any Dapagliflozin Group Short-term Double-blind Treatment Period, Including Data After Rescue - Placebo-controlled Pool, Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

66. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 124B Adverse Event Summary Adverse Events Leading to Discontinuation Short-Term Double-Blind Treatment Period. Document Control No. 930047035.

67. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Document Control No. 930055532.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

68. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Document Control No. 930055526.

69. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Document Control No. 930056628.

70. Clinical Overview. 2.5. Section 5.2.5 Adverse Drug Reactions. Document Control No. 930048282.

71. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 33 Adverse Drug Reactions (Regardless of Investigator Assessment of Causality) in the Short-term Period of Placebo-Controlled Studies Reported in More Commonly in Dapagliflozin -treated Subjects than in Placebo-treated Subjects. Document Control No. 930047035.

72. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 106D Adverse Event Summary Adverse Events Reported in at Least 5 Percent of Subjects and at Least 1 Percent More and at Least 3 Subjects More in Subjects Given Dapagliflozin than in Subjects Given Control Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Dapagliflozin Plus Metformin Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

73. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 106E Adverse Event Summary Adverse Events Reported in at Least 5 Percent of Subjects and at Least 1 Percent More and at Least 3 Subjects More in Subjects Given Dapagliflozin than in Subjects Given Control Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Dapagliflozin Plus TZD Population Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

74. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Section 2.1.6.7 Bone Metabolism. Document Control No. 930047035.

75. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 8.6.6 Fractures. Document Control No. 930045246.

76. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 8.8.4 Bone Metabolism Evaluation. Document Control No. 930045246.

77. Erratum 02 to 2.7.4. Summary of Clinical Safety. Document Control No. 930055622.

78. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 260A Adverse Event Summary Serious Adverse Events Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue All Phase 2b and 3 Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

79. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 8.2.6.5 Hypotension/dehydration/hypovolemia. Document Control No. 930055532.

80. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 8.2.6.5 Hypotension/dehydration/hypovolemia. Document Control No. 930055526.

81. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 11.3.12.1 Adverse Events of Hypotension/Dehydration/Hypovolemia by Loop Diuretic Use During the ST Period. Document Control No. 930055532.

82. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to

Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 11.3.10.1.4 Adverse events of Hypotension/dehydration/hypovolemia by loop diuretic use in the ST period. Document Control No. 930055526.

83. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 11.3.6.1.5.2 Adverse Events of Hypotension/Dehydration/Hypovolemia by Age Strata Subgroup of ≥65 years ST treatment. Document Control No. 930055532.

84. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 11.3.6.1.5.2 Adverse events of Hypotension/dehydration/hypovolemia by age strata Subgroup of ≥65 years ST treatment. Document Control No. 930055526.

85. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 140L Adverse Event Summary Adverse Events of Hypotension/Dehydration/Hypovolemia Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Including Study MB102029 Treated Subjects with Baseline eGFR ≥ 45 and < 60mL/min/1.73$^{2.}$ Document Control No. 930047035.

86. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 323B Adverse Events of Genital Infection Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

87. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 333B Adverse Events of Genital Infection Leading to Discontinuation Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

88. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 329B Adverse Events of Genital Infection Gender Subgroups Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

89. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 9 Extent of Exposure to Double-blind Study Medication Summary Short-term plus Long-term Treatment Period Including Data after Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

90. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 324B Adverse Events of Genital Infection Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

91. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 338B Summary of Recurrence and Antimicrobial Treatment for Events of Genital Infections Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

92. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 367B Adverse Event Summary Adverse Events of Genital Infection Medical History of Genital Yeast Infection Subgroups Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

93. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 331B Adverse Events of Urinary Tract Infection Leading to Discontinuation Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

94. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 327B Adverse Events of Urinary Tract Infection Gender Subgroups Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

95. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 322B Adverse Events of Urinary Tract Infection Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

96. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 336B Summary of Recurrence and Antimicrobial Treatment for Events of Urinary Tract Infections Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

97. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 363B Adverse event summary Adverse Events of Urinary Tract Infection Medical History of Urinary Tract Infection Subgroups Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

98. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 42 Events of Hypoglycemia, Short-term Double-blind Treatment Period Excluding Data After Rescue Monotherapy Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

99. Study MB102013 102-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. Section 8.6.1 Hypoglycemia. Document Control No. 930044254.

100. Study MB102014 24-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Table 8.6.1 Summary of Adverse Events of Hypoglycemia, 24-week Short-term Double-blind Period. Document Control No. 930035479.

101. Study MB102014 102-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Table 8.6.1 Summary of Adverse Events of Hypoglycemia, 24-week Short-term Double-blind Period. Document Control No. 930044256.

102. Study MB102030 24-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. Table 8.6.1 Summary of Adverse Events of Hypoglycemia, 24-Week Short-term Double-blind Period. Document Control No. 930043739.

103. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 45 Hypoglycemia in the Initial Combination with Metformin Studies, Short-term, Double-blind Treatment Period. Document Control No. 930047035.

104. Study D1690C00010 48 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Section 8.2.6.1 Hypoglycemic events. Document Control No. 930059209.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

105. Study D1690C00005 48-Week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. Section 8.2.6.1 Hypoglycemic Events. Document Control No. 930047028.

106. Study D1690C00004 104 week Clinical Study Report. A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.Section 8.2.6.1 Hypoglycemic Events. Document Control No. 930055512.

107. Study D1690C00006 24-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Table 29 Events of Hypoglycemia Summary 24-week Short-term Double-blind Treatment Period. Document Control No. 930047027.

108. Study D1690C00006 104-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Table 28 Summary of hypoglycaemic events. Document Control No. 930055507.

109. FDA Response Document Dapagliflozin: Response to US Questions Dated 2011-08-15 FDA Question. Questions 2 and 3. Sections 1.2 Overall Malignant or Unspecified Tumors, 1.3 Bladder Cancer, 1.4 Breast Cancer. Document Control No. 930054621.

110. FDA Response Document Dapagliflozin: Response to US Questions Dated 2011-08-15 FDA Question. Question 1 Response. Document Control No. 930054621.

111. Addendum 02 to Hepatic Adjudication Report Dapagliflozin 25-October-2011. Appendix 1 Listing of Subjects with Liver Abnormalities Reviewed by the Hepatic Adjudication Committee, All Blinded and Unblinded Dapagliflozin Clinical Trials, Liver Cases Sent to Committee up to 15 July 2011. Document Control No. 930054306.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

112. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 88 Summary Statistics for Seated Systolic Blood Pressure (mmHg), 24-Week Short-term Double-blind Treatment Period. Document Control No. 930047035.

113. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Table 89 Summary Statistics for Seated Diastolic Blood Pressure (mmHg), 24-Week Short-term Double-blind Treatment Period. Document Control No. 930047035.

114. Summary of Clinical Safety. 2.7.4 Table 73 Measured Orthostatic Hypotension Short-term, Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

115. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 8.4.2 Vital signs and physical findings. Document Control No. 930055532.

116. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 8.4.2 Vital signs and physical findings. Document Control No. 930055526.

117. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 20B Laboratory Test Results Summary Summary Statistics for Hematocrit (Percent) Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

118. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 18B Laboratory Test Results Summary of Marked Laboratory Abnormalities Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

119. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 19B Laboratory Test Results Summary of Marked Laboratory Abnormalities Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects Document Control No. 930047035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

120. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 66B Laboratory Test Results Summary Summary Statistics for Inorganic Phosphorus (mg/dL) Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

121. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Appendix 67B Laboratory Test Results Summary Statistics for Inorganic Phosphorus (mg/dL) Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

122. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 206B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting Total Cholesterol (mg/dL) Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

123. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 202B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting High-Density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL) Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

124. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 204B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting Low-Density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL) Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

125. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 208B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting Triglycerides (mg/dL) Short-term Double-blind Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects. Document Control No. 930047035.

126. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 207B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting Total Cholesterol (mg/dL) Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects Document Control No. 930047035.

127. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 203B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting High-Density Cholesterol (mg/dL) Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects Document Control No. 930047035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

128. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 205B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting Low-Density Cholesterol (mg/dL) Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects Document Control No. 930047035.

129. Summary of Clinical Safety 2.7.4. Appendix 209B Laboratory Test Results Summary Statistics for Fasting Triglycerides (mg/dL) Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue Placebo-controlled Pool Treated Subjects Document Control No. 930047035.

130. Summary of Clinical Safety. 2.7.4. Section 3.4 Lipids. Document Control No. 930047035.

131. Study MB102001 Final Clinical Study Report: Placebo-Controlled, Ascending, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-512148 in Healthy Subjects. Document Control No. 930016447.

132. Study MB102002 Final Clinical Study Report: Placebo-Controlled, Ascending, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-512148 in Healthy Subjects. Document Control No.930018689

133. Study MB102003 Final Clinical Study Report: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-512148 in Diabetic Subjects. Document Control No.930019045.

134. Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2.7.2. Section 3.5.1 Effects of Dapagliflozin on Urinary Glucose Excretion. Document Control No. 930047848.

135. Study MB102008 Final Clinical Study Report: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMS-512148 as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus who are Treatment Naïve and have Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise. Document Control No. 930024384.

136. Study MB102014 102-Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Document Control No. 930044256.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

137. Study MB102057 Final Clinical Study Report: A Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction and Pharmacodynamic Effects on Renal Parameters of Bumetinide (1 mg) and Dapagliflozin (10 mg) when Co-administered in Healthy Subjects. Document Control No. 930044747.

138. Study D1690C00006 Final Clinical Study Report: 24-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Document Control No. 930047027.

139. Study MB102013. Final Clinical Study Report: 24-week Short Term Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise. Document Control No. 930038052.

140. Study D1690C00001 Final Clinical Study Report: A double-blind, randomized, four-period crossover study to assess the effects of single oral dose Dapagliflozin administration on QTc interval compared to placebo, using AVELOXTM (moxifloxacin) as a positive control, in healthy male volunteers age 18 to 45 years. Document Control No. 930032491.

141. 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.

142. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.4.1 Urinary glucose: creatinine ratio. Document Control No. 930047348.

143. Study MB102059 Final Clinical Study Report: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. Document Control No. 930044727.

144. 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.

145. SGLT2 genomic dossier. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2003. Document Control No. 930005304.

146. Study MB102008 Final Clinical Study Report: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMS-512148 as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus who are Treatment Naïve and have Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise. Document Control No. 930024384.

147. Study MB102032 Final Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise. Document Control No. 930040810.

148. Study D1690C00005 24-Week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. Document Control No. 930047028.

149. Changes in whole body glucose flux by acute BMS-512148 treatment in the male ZDF rat. Bristol Myers Squibb Research and Development; 2010. Document Control No. 930041923.

150. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care. June 2004; 27 (6): 1487-1495.

151. Study D1690C00012 24-week Clinical Study Report: A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination with Metformin on Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. Document Control No. 930047762.

152. Dapagliflozin is a potent, competitive, selective and reversible inhibitor of human SGLT2. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2010. Document Control No. 930037936.

153. Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2.7.2. Section 3.1.1 Absorption of Dapagliflozin Following Oral Dosing. Document Control No. 930047848.

154. Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2.7.2. Table S.3.4.1 Summary Statistics for Dapagliflozin Pharmacokinetic Parameters. Document Control No. 930047848.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

155. Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2.7.2. Section 3.4.2 Dapagliflozin Dose Proportionality. Document Control No. 930047848.

156. Study MB102059 Final Clinical Study Report: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. Document Control No. 930044727.

157. Study MB102019 Final Clinical Study Report: Effect of a High Fat Meal on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. Document Control No. 930031596.

158. Study MB102062 Final Clinical Study Report: Bioequivalence Study of Dapagliflozin in Formulations After the Heat Stress Testing Relative to Dapagliflozin Reference Formulations in Healthy Subjects. Document Control No. 930047275.

159. Study MB102090 Final Clinical Study Report: Fasted-State Bioequivalence and Food Effect of 2.5 mg Dapagliflozin Heat-Stressed Tablet Formulation Relative to a 2.5 mg Dapagliflozin Non-Heat-Stressed Tablet Formulation in Healthy Subjects. Document Control No. 930044059.

160. Study MB102007 Final Clinical Study Report: The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of BMS-512148 in Diabetic Subjects with Mild and Moderate (and Severe) Renal Impairment. Document Control No. 930038582.

161. Study MB102027 Final Clinical Study Report: Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of 10 mg Dapagliflozin in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Healthy Adult Subjects. Document Control No. 930035435.

162. In vitro pharmacology of BMS-801576 and BMS-805525, metabolites of dapagliflozin in humans. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2007. Document Control No. 930018488.

163. Comparative biotransformation of [14C]-dapagliflozin after oral administration to intact rats, dogs, mice, and humans. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2008. Document Control No. 930020366.

164. Study MB102006 Final Clinical Study Report: Mass Balance and Metabolism of [14C] BMS-512148 in Healthy Subjects. Document Control No. 930018203.

165. Study MB102010 Synopsis : A Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BMS-512148 in Healthy Male Japanese Subjects. Document Control No. 930036339.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

166. Study MB102025 Synopsis: A Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflzoin in Type 2 Diabetic Japanese Subjects. Document Control No. 930036263.

167. Study MB102074 Final Clinical Study Report: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. Document Control No. 930047273.

168. Dapagliflozin Population-Based Exposure Modeling in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. Bristol-Myers Squibb Research and Development. 2010. Document Control No. 930046703.

169. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.2. Phase 3 studies: Primary efficacy variable (HbA1c) and other glycemic variables. Document Control No. 930047348.

170. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Section 7.1 Efficacy Results. Document Control No. 930056628.

171. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 5.1 Glycemic efficacy in long-term treatment. Document Control No. 930047348.

172. Study D1690C00006 104 week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Section 7.1 Efficacy results. Document Control No. 930055507.

173. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.3.1 Treatment effects within subgroups for pooled data and for individual studies in the pool. Document Control No. 930047348.

174. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.3 Phase 3 studies: variables related to body weight and body composition. Document Control No. 930047348.

175. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 5.2. Total body weight in long-term treatment. Document Control No. 930047348.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

176. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.3.4 Variables related to body weight and body composition in the body weight and body composition study D1690C00012. Document Control No. 930047348.

177. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3. Table 2.1 Tabular listing of clinical studies. Document Control No. 930047348.

178. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3. Table 12 HbA1c (%) change from baseline at Week 24 (LOCF), excluding data after rescue - Phase 3 placebo-controlled monotherapy studies (MB102013 and MB102032). Document Control No. 930047348.

179. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3. Table 13 FPG (mg/dL) change from baseline at Week 24 (LOCF) , excluding data after rescue - Phase 3 placebo-controlled monotherapy studies (MB102013and MB102032). Document Control No. 930047348.

180. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3. Table 31 Weight (kg) adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF) excluding data after rescue - Phase 3 placebo-controlled monotherapystudies (MB102013 and MB102032). Document Control No. 930047348.

181. Study MB102013 24-week Short Term Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. Section 12 Discussion Document Control No. 930038052.

182. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3 Section 5.1.1 HbA1c change from baseline in long-term treatment:monotherapy study (MB102013). Document Control No. 930047348.

183. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3 Section 5.1.3 Other glycemic variables in long-term treatment:monotherapy study (MB102013). Document Control No. 930047348.

184. Study MB102013 24-week Short Term Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. Table 7.4.3C Proportion of Subjects Discontinued or Rescued for Failing to Achieve Pre-specified Glycemic Targets byWeek 24, Excluding Data After Rescue, Randomized Subjects, Group 1 AM and PM Doses. Document Control No. 930038052.

185. Study MB102013 102-Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety

and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Table 7.4B Proportion of Subjects Discontinued or Rescued for Failing to Achieve Pre-specified Glycemic Targets by Week 102, Excluding Data After Rescue, Randomized Subjects. Document Control No. 930044256.

186. Study MB102032 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise. Document Control No. 930040810.

187. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3 Table 27 HbA1c (%) adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF), excluding data after rescue - Phase 3 initial combination therapy studies (MB102021 and MB102034). Document Control No. 930047348.

188. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3 Table 28 FPG (mg/dL) adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF), excluding data after rescue - Phase 3initial combination therapy studies (MB102021 and MB102034). Document Control No. 930047348.

189. Summary of Clinical Efficacy 2.7.3 Table 35 Weight (kg) adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF), excluding data after rescue - Phase 3initial combination therapy studies (MB102021 and MB102034). Document Control No. 930047348.

190. Study MB102034 Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in Combination with Metformin as Initial Therapy as Compared with Dapagliflozin 10 mg Monotherapy and Metformin Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 12 Discussion. Document Control No. 930045221

191. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.2.8 Other glycemic variables in Phase 3 initial combination therapy studies with metformin (MB102021 and MB102034). Document Control No. 930047348.

192. Study MB102021 Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Metformin as Initial Therapy as Compared with dapagliflozin Monotherapy and Metformin Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. Document Control No. 930040066.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

193. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Table 18 HbA1c (%) change from baseline at Week 24 (LOCF), excluding data after rescue - Phase 3 placebo-controlled add-on combination therapy studies. Document Control No. 930047348.

194. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Table 19 FPG (mg/dL) change from baseline at Week 24 (LOCF) , excluding data after rescue - Phase 3 placebo-controlled add-on combination therapy studies. Document Control No. 930047348.

195. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Table 32 Weight (kg) adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF), excluding data after rescue - Phase 3 placebo-controlled add-on combination studies. Document Control No. 930047348.

196. Study MB102014 Final Clinical Study Report: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin (BMS-512148) in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin alone. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2010, Document Control No. 930035479- Section 7.1 Overall Efficacy Summary. Document Control No. 930035479.

197. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 5.1.4 HbA1c change from baseline in long-term treatment: add-on combination therapy studies. Document Control No. 930047348.

198. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 5.1.6 Other glycemic endpoints in long-term treatment: add-on combination therapy studies. Document Control No. 930047348.

199. Study MB102014 102-Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Supplemental Table S.5.19 Total Body Weight. Document Control No. 930044256.

200. Study MB102014 102-Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Section 12 Discussion Document Control No. 930044256.

201. Study MB102014 Final Clinical Study Report: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin (BMS-512148) in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin alone. Bristol-Myers

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Squibb Research and Development; 2010, Document Control No. 930035479- Table 7.4.2C Proportion of Subjects Discontinued or Rescued for Failing to Achieve Pre-specified Glycemic Targets by Week 24. Document Control No. 930035479.

202. Study MB102014 102-Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. Table 7.4B Proportion of Subjects Discontinued or Rescued for Failing to Achieve Pre-specified Glycemic Targets by Week 102. Document Control No. 930044256.

203. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.2.5 HbA1c change from baseline in the Phase 3 active comparator study D1690C00004. Document Control No. 930047348.

204. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Table 26 HbA1c (%) adjusted mean change from baseline at Week 52 (LOCF), excluding data after rescue -Phase 3 active comparator study (D1690C00004). Document Control No. 930047348.

205. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Table 33 Weight (kg), adjusted mean change from baseline, and proportion of subjects with ≥5% weight loss, at Week 52 (LOCF)- Phase 3 active comparator study (D1690C00004). Document Control No. 930047348.

206. Study D1690C00004 104 week Clinical Study Report. A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.Section 7.1 Efficacy results. Document Control No. 930055512.

207. Study D1690C00004 52-week Clinical Study Report: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Section 7.1.4 Supportive measures of efficacy: discontinuation due to lack of glycemic control. Document Control No. 930046959.

208. Study D1690C00004 104 week Clinical Study Report. A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.Section 7.1.2 Supportive measure of efficacy: discontinuation due to lack of glycemic control. Document Control No. 930055512.

209. Study D1690C00004 104 week Clinical Study Report. A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Table 24 Proportion of subjects reporting at least one episode of hypoglycemia from baseline to week 104. Document Control No. 930055512.

210. Study D1690C00005 Final 24-week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. Section 5.4.2 Doses and treatment regimens. Document Control No. 930047028.

211. Study D1690C00005 Final 24-week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. Section 7.1 Efficacy results. Document Control No. 930047028.

212. Study D1690C00005 Final 48-week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. Section 7.1 Exploratory efficacy results. Document Control No. 930047660.

213. Study D1690C00005 Final 24-week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone.

Section 7.4.2 Proportion of subjects discontinued for lack of efficacy or rescued due to inadequate glycemic control. Document Control No. 930047028.

214. Study D1690C00005 Final 48-week Clinical Study Report: A 24-Week, International, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. Section 7.1.3 Supportive measures of efficacy: subjects discontinued or rescued due to lack of glycemic control. Document Control No. 930047660.

215. Study MB102030 24-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. Section 3.1 Study Design. Document Control No. 930043739.

216. Study MB102030 24-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. Section 7.1 Efficacy Results. Document Control No. 930043739.

217. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.3.2 Variables related to body weight and body composition in treatment failures (Phase 3 add-on combination therapy studies). Document Control No. 930047348.

218. Study MB102030 48 Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. Section 7.1 Overall Efficacy Summary. Document Control No. 930047074.

219. Study MB102030 24-week Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. Table 7.4.4B Proportion of Subjects Discontinued or Rescued for Failing to Achieve Pre-specified Glycemic Targets by Week 24. Document Control No. 930043739.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

220. Study MB102030 48 Week Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. Table 7.5B Proportion of Subjects Discontinued or Rescued for Failing to Achieve Pre-specified Glycemic Targets by Week 48. Document Control No. 930043739.

221. Study D1690C00006 24-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Sections 5.4.3 Insulin treatment and 5.4.4. Background OAD therapy. Document Control No. 930047027.

222. Study D1690C00006 24-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Section 6.4 Demographic and other subject characteristics. Document Control No. 930047027.

223. Study D1690C00006 24-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin.Section 7.1 Efficacy Results. Document Control No. 930047027.

224. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.2.3 HbA1c change from baseline in treatment failures (Phase 3 add-on combination therapy studies. Document Control No. 930047348.

225. Study D1690C00006 48-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Section 7.1 Exploratory efficacy results. Document Control No. 930047029.

226. Study D1690C00006 104 week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Section 7.1 Efficacy results. Document Control No. 930055507.

227. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Table 24 Mean daily insulin dose (IU/day) adjusted mean change from baseline at Week 24 (LOCF), including data after insulin up-titration - Phase 3 add-on combination study with insulin as background therapy. Document Control No. 930047348.

228. Study D1690C00006 24-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Table 21 Subjects receiving up-titration of insulin or discontinuing due to lack of glycemic control. Document Control No. 930047027.

229. Study D1690C00006 48-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Section 7.1.6 Change from baseline in calculated mean daily insulin use at week 48. Document Control No. 930047029.

230. Study D1690C00006 104 week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Section 7.1.2.2 Change from baseline in calculated mean daily insulin use at week 104. Document Control No. 930055507.

231. Study D1690C00006 48-week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Table 19 Proportion of subjects discontinued or receiving up-titration of insulin due to lack of glycemic control. Document Control No. 930047029.

232. Study D1690C00006 104 week Clinical Study Report: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on

insulin. Table 19 Proportion of subjects discontinued or receiving up-titration of insulin due to lack of glycemic control. Document Control No. 930055507.

233. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Section 6.1 Disposition. Document Control No. 930056628.

234. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Section 5.1 Overall study design and flow chart. Document Control No. 930056628.

235. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Table 15 Demographic characteristics summary. Document Control No. 930056628.

236. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Table 21 Key primary and secondary efficacy objectives. Document Control No. 930056628.

237. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Table 11.2.1.2 Key primary and secondary efficacy objectives by strata. Document Control No. 930056628.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

238. Study D1690C00010 48 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Tables 11.2.1.1.1 HbA1c, 11.2.6.1.1 Fasting Plasma Glucose 11.2.4.1.1.1, Body Weight 11.2.8.1.1, Seated Systolic Blood Pressure and 11.2.7.2 Absolute 2-hour Post Liquid Meal Glucose Value. Document Control No. 930059209.

239. Study D1690C00010 48 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Tables 11.2.3.4.1 HbA1c by Strata, 11.2.6.1.2 Fasting Plasma Glucose by Strata, 11.2.4.1.1.2 Body Weight by Strata, 11.2.8.1.1, Document Control No. 930059209.

240. Study D1690C00010 24 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Section 7.1.1.3 Supportive measure of efficacy: discontinuation or rescue due to lack of glycemic control. Document Control No. 930056628.

241. Study D1690C00010 48 week Clinical Study Report. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. Section 7.1.1.4 Supportive measures of efficacy: discontinuation or rescue due to lack of glycemic control. Document Control No. 930059209.

242. Study MB102029 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. Section 7.1 Overall Efficacy Summary. Document Control No. 930045246.

243. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 2.2.6 Phase 3 body weight and body composition study.Document Control No. 930047348.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

244. Summary of Clinical Efficacy. 2.7.3. Section 3.2.3.4 Variables related to body weight and body composition in the body weight and body composition study D1690C00012. Document Control No. 930047348.

245. Study D1690C00012 A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination with Metformin on Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone Report for the first 50 weeks of treatment. Section 8.4.3 Bone mineral density. Document Control No. 930052570.

246. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 5 Study Plan and Procedures. Document Control No. 930055532.

247. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Section 5 Study Plan and Procedures. Document Control No. 930055526.

248. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 18 Summary of primary and key secondary efficacy objectives (full analysis set). Document Control No. 930055532.

249. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 18 Summary of primary and key secondary efficacy objectives (full analysis set, overall population). Document Control No. 930055526.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

250. Study D1690C00018 Ad hoc Analyses for the Component Endpoints of Proportion of Subjects Achieving at Least 3% Body Weight Reduction and Proportion of Subjects Achieving at Least a 3 mmHg Reduction in Systolic Blood Pressure from Baseline to Week 24 (Last Observation Carried Forward). Document Control No. 930055566.

251. Study D1690C00019 Ad hoc Analyses for the Component Endpoints of Proportion of Subjects Achieving at Least 3% Body Weight Reduction and Proportion of Subjects Achieving at Least a 3 mmHg Reduction in Systolic Blood Pressure from Baseline to Week 24 (Last Observation Carried Forward). Document Control No. 930055558.

252. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 19 Summary of primary and key secondary efficacy objectives (full analysis set, age stratum <65 years). Document Control No. 930055532.

253. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 19 Summary of primary and key secondary efficacy objectives (full analysis set, stratum <65 years). Document Control No. 930055526.

254. Study D1690C00018 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo-controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 20 Summary of primary and key secondary efficacy objectives (full analysis set, age stratum ≥65 years). Document Control No. 930055532.

255. Study D1690C00019 A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Age-Stratified, Placebo Controlled Phase III Study with a 28-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Hypertension, Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period. Table 20 Summary of primary and key secondary efficacy objectives (full analysis set, stratum ≥65 years). Document Control No. 930055526.

256. Summary of Clinical Efficacy.2.7.3. Section 3.2.4 Exploratory efficacy variables in Phase 3 studies. Document Control No. 930047348.

257. BMS-512148: Oral Carcinogenicity Study in Mice (Study No DN06072), Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No. 930043549.

258. BMS-512148: Oral Carcinogenicity Study in Rats (Study No. DN06073), Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No.930044081.

259. BMS-512148: Exploratory Ames Reverse-Mutation Study in *Salmonella*. (Study No. DS02078), Bristol-Myers Squibb Company; 2002. BMS Document Control No.920019680.

260. BMS-512148: Reverse-Mutation Study in *Salmonella typhimurium* and *Eschericia coli* (Study No. DS02201), Bristol-Myers Squibb Company; 2003. BMS Document Control No. 930003700.

261. BMS-512148: Investigative Reverse-Mutation Study in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (Study No. DS03100), Bristol-Myers Squibb Company; 2003. BMS Document Control No. 930004438.

262. BMS-512148: Cytogenetics study in Chinese Hamster Ovary cells (Study No. DS03038), Bristol-Myers Squibb Company; 2003. BMS Document Control No. 930004066.

263. BMS-512148: Comparative Cytogenetics Study in Chinese Hamster Ovary Cells (Study No. DS03090), Bristol-Myers Squibb Company; 2003. BMS Document Control No. 930004603.

264. BMS-512148: In Vitro Micronucleus Screening Assay in CHO Cells (Study No. DS03192), Bristol-Myers Company; 2003. BMS Document Control No. 930004921.

265. BMS-512148: One-month in vivo/in vitro cytogenetics in rat peripheral blood lymphocytes (Study No. DS05023). Bristol-Myers Squibb Company; 2006. BMS Document Control No. 930016820.

266. BMS-512148: Oral DNA repair study in male rats (Study No. DS03083). Bristol-Myers Squibb Company; 2003. BMS Document Control No. 930005368.

267. BMS-512148: Oral study of fertility and early embryonic development in rats (Study No. DN04014), Bristol-Myers Squibb Company; 2005. BMS Document Control No. 930013767.

268. Dapagliflozin (BMS-512148): Oral study of toxicokinetics in lactating rat dams and their nursing pups (Study No. DN10025). Bristol-Myers Squibb Company, 2010. BMS Document Control No. 930045072.

269. BMS-512148: Six-month oral toxicity study in rats (Study No. DN05030), Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute; 2007. BMS Document Control No. 930023449.

270. BMS-512148: One-year oral toxicity study in dogs (Study No. DN05031), Bristol-Myers Squibb Company; 2007. BMS Document Control No. 930023450.

271. 3.2.P Drug Product. BMS Document Control No. 930048082 - Section 3.2.P.1 Description and Composition of Drug Product.

272. 3.2.P Drug Product. Document Control No. 930048082 - Section 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion.

273. Module 3.2.P Drug Product. Section 3.2.P.1 Description and Composition of Drug Product. Document Control No. 930048082

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL