

XIGDUO[®] XR
dapagliflozina + cloridrato de metformina

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

5/1000 mg, 10/500 mg e 10/1000 mg

XIGDUO® XR
dapagliflozina + cloridrato de metformina

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XIGDUO® XR
dapagliflozina + cloridrato de metformina

APRESENTAÇÃO

XIGDUO XR (dapagliflozina + cloridrato de metformina) é apresentado na forma de:

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 5 mg/1000 mg em embalagens com 14 e 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 10 mg/500 mg em embalagens com 14 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 10 mg/1000 mg em embalagens com 14 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

XIGDUO XR 5 mg/1000 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 6,15 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 780 mg de metformina base.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro vermelho.

XIGDUO XR 10 mg/500 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina e 500 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 390 mg de metformina base.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro vermelho.

XIGDUO XR 10 mg/1000 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 780 mg de metformina base.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XIGDUO XR é indicado para adultos com diabetes mellitus tipo 2 quando o tratamento com ambos dapagliflozina e metformina é apropriado¹ para:

- tratamento da diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício
- prevenção do desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular
- prevenção do desenvolvimento ou agravamento de nefropatia

XIGDUO XR não é indicado para uso em pacientes com diabetes tipo 1

XIGDUO XR não deve ser usado para o tratamento da cetoacidose diabética.

¹CID 10 E11 - Diabetes Mellitus não-insulino-dependente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Eficácia Glicêmica

A coadministração de dapagliflozina e metformina foi estudada para tratamento de pacientes virgens de medicação, não controlados com dieta e exercício.

A coadministração de dapagliflozina e metformina foi estudada em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com uso de metformina, metformina mais uma sulfonilureia, inibidores da DPP4 (com ou sem metformina) ou insulina (com ou sem outro antidiabético oral) e comparada com uma sulfonilureia em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico inadequado com uso de metformina isoladamente.

O tratamento com dapagliflozina mais metformina em todas as doses produziu melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na variação da média em relação ao basal da HbA1c e glicemia de jejum (GJ), comparado ao controle, na 24ª semana. A coadministração de comprimidos de dapagliflozina e metformina IR em terapia de combinação inicial com saxagliptina tem sido estudada em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina, o que produziu alterações clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na variação da média em relação ao basal na semana 24 na HbA1c, em comparação com o controle. Esses efeitos glicêmicos clinicamente relevantes foram mantidos em todos nas extensões de longo prazo até 208 semanas. Reduções na HbA1c foram vistas entre os subgrupos incluindo o sexo, idade, raça, duração da doença e IMC basal. Além disso, na semana 24, melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa nas variações médias em relação ao basal no peso corporal foram observadas nos tratamentos combinados de dapagliflozina e metformina comparados ao controle. As reduções no peso corporal foram mantidas nas extensões de longo prazo até 208 semanas.

Em um estudo clínico especial, a diminuição no peso foi atribuída principalmente a uma redução na massa corporal gorda, conforme medido por DXA (absorciometria por dupla emissão de raios-X). O tratamento com a dapagliflozina, duas vezes ao dia, combinado à metformina se mostrou eficaz e seguro em pacientes com diabetes tipo 2.

Além disso, dapagliflozina 10 mg ou placebo foram estudados em pacientes diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular (aproximadamente 37% dos pacientes de 2 estudos receberam dapagliflozina 10 mg ou placebo mais metformina sozinha [com ou sem insulina]) e em pacientes diabéticos tipo 2 com hipertensão (aproximadamente 90% dos pacientes de 2 estudos receberam dapagliflozina 10 mg ou placebo mais metformina). Em dois estudos de dapagliflozina 10 mg em pacientes com diabetes tipo 2 e com doença cardiovascular, melhoras estatisticamente significativas na HbA1c e reduções significativas no peso corporal e pressão arterial sistólica quando sentados foram vistos na semana 24 nos pacientes tratados com 10 mg de dapagliflozina em comparação com os pacientes tratados com placebo, e foram mantidas até a semana 104.

Nestes estudos, a dapagliflozina e o cloridrato de metformina foram administrados separadamente. Entretanto, demonstrou-se bioequivalência entre XIGDUO XR e os comprimidos de dapagliflozina e cloridrato de metformina de liberação prolongada coadministrados (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Nos estudos clínicos realizados com os medicamentos administrados separadamente (coadministração) foram utilizados tanto a metformina de liberação imediata quanto a metformina de liberação prolongada. Somente estudos de biodisponibilidade relativa entre XIGDUO XR e a coadministração de comprimidos de dapagliflozina e metformina de liberação prolongada foram realizados.

Terapia de Combinação Inicial com dapagliflozina e metformina

Um total de 1236 pacientes virgens de tratamento com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado ($HbA1c \geq 7,5\%$ e $\leq 12\%$) participaram de dois estudos com controle ativo de 24 semanas de duração para avaliar a eficácia e segurança da terapia inicial com 5 mg ou 10 mg de dapagliflozina em combinação com a formulação de metformina de liberação prolongada (XR).

Em um estudo, 638 pacientes foram randomizados para um dos três braços de tratamento após um período de introdução de 1 semana: dapagliflozina 10 mg combinado com metformina XR (até 2000 mg por dia), dapagliflozina 10 mg combinado com placebo, ou metformina XR (até 2000 mg por dia) combinado com placebo. A dose de metformina era aumentada semanalmente em incrementos de 500 mg, conforme tolerada, com uma dose mediana atingida de 2000 mg.

O tratamento da combinação de dapagliflozina 10 mg mais metformina proporcionou redução significativa na HbA1c e na glicemia de jejum (GJ), comparado com cada um dos tratamentos de monoterapia e redução significativa no peso corporal comparado à metformina isoladamente (Tabela 1, Figuras 1 e 2). A dapagliflozina 10 mg como monoterapia também proporcionou redução significativa na glicemia de jejum e peso corporal comparado com a metformina isolada e foi não inferior à monoterapia com metformina na redução da HbA1c. A proporção de pacientes que necessitaram de medicação de resgate ou foram descontinuados por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (ajustado para a HbA1c basal) foi maior durante o tratamento com metformina combinado com placebo (13,5%) que durante dapagliflozina 10 mg combinado com placebo e dapagliflozina 10 mg combinado com metformina (7,8%, e 1,4%, respectivamente).

Tabela 1. Resultados na Semana 24 (LOCF*) em um Estudo com Controle Ativo da Terapia de Combinação Inicial de dapagliflozina com metformina XR

Parâmetro de Eficácia	Dapagliflozina 10 mg + Metformina XR N=211[†]	Dapagliflozina 10 mg N=219[†]	Metformina XR N=208[†]
HbA1c (%)			
Basal (média)	9,10	9,03	9,03
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-1,98	-1,45	-1,44
Diferença em relação à dapagliflozina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,53 [§] (-0,74; -0,32)		
Diferença em relação à metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,54 [§] (-0,75; -0,33)	-0,01 [¶] (-0,22; 0,20)	
Percentual de pacientes que atingiu HbA1c <7%. Ajustado para o basal	46,6% [#]	31,7%	35,2%
Variação em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada [‡])	-2,59 [#]	-2,14	-2,05
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Basal (média)	189,6	197,5	189,9
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-60,4	-46,4	-34,8
Diferença em relação à dapagliflozina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-13,9 [§] (-20,9; -7,0)		
Diferença em relação à metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-25,5 [§] (-32,6; -18,5)	-11,6 [¶] (-18,6; -4,6)	
Peso Corporal (kg)			
Basal (média)	88,56	88,53	87,24
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-3,33	-2,73	-1,36
Diferença em relação à metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-1,97 [§] (-2,64; -1,30)	-1,37 [§] (-2,03; -0,71)	

* LOCF: última observação avançada (antes do uso de medicação de resgate para os pacientes que necessitaram de resgate).

[†] Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose do medicamento do estudo durante o período duplo-cego de curta duração.

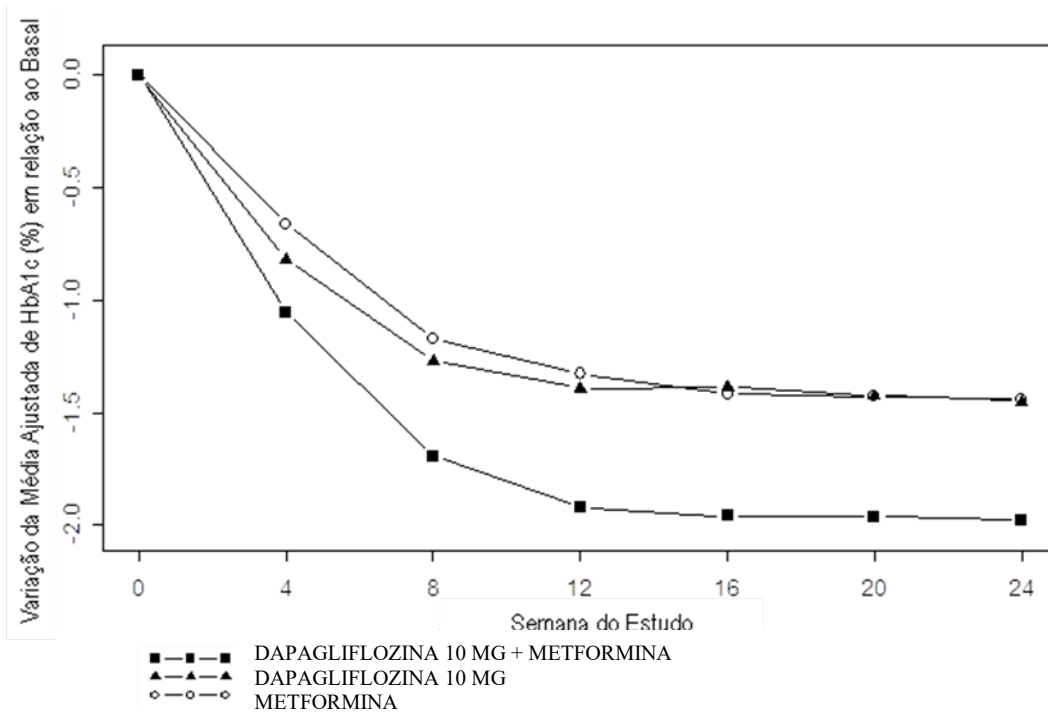
[‡] Média dos quadrados mínimos ajustada para o basal.

[§] valor de $p < 0,0001$.

† Não inferior versus metformina.

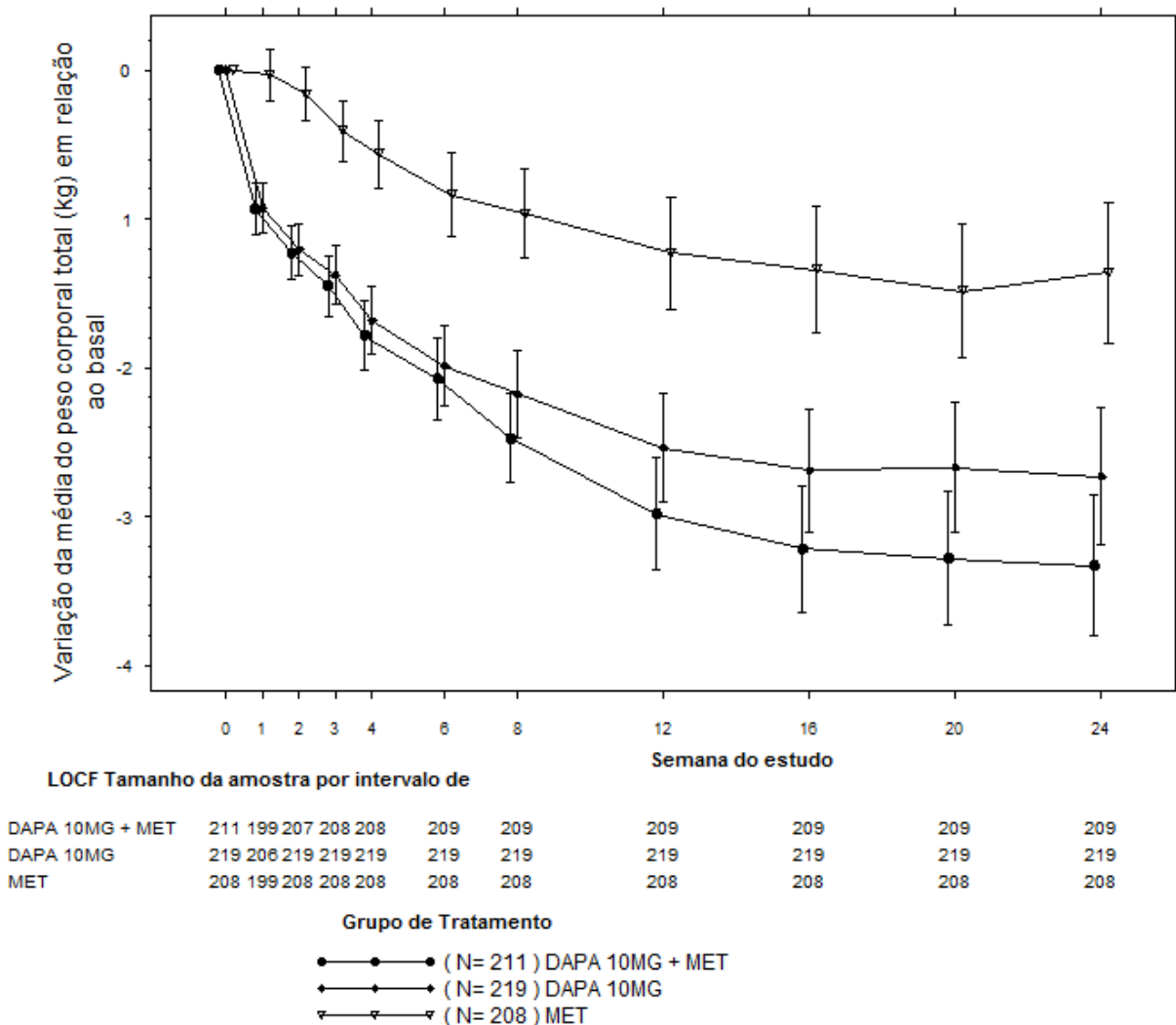
valor de $p < 0,05$.

Figura 1: Variação da Média Ajustada da HbA1c em Relação ao Basal ao Longo do Tempo (LOCF^a) em um Estudo com Controle Ativo de 24 Semanas da Terapia Combinada Inicial de Dapagliflozina com Metformina XR



Os valores no gráfico representam a média ajustada e os intervalos de confiança de 95% (apenas para a semana 24) com base no modelo ANCOVA usando os dados da LOCF (última observação avançada)

Figura 2: Variação da Média Ajustada de Peso Corporal Total (Kg) em Relação ao Basal ao Longo do Tempo (LOCF^a) em um Estudo Com Controle Ativo de 24 Semanas da Terapia Combinada Inicial de Dapagliflozina com Metformina XR



^aLOCF: última observação avançada (antes do uso de medicação de resgate para os pacientes que necessitaram de resgate)

As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95% para a variação da média ajustada em relação ao basal

Outro estudo de 24 semanas que avaliou dapagliflozina 5 mg mais metformina XR mostrou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nos parâmetros glicêmicos versus dapagliflozina 5 mg em monoterapia e metformina XR em monoterapia.

Adição de dapagliflozina à metformina

Um total de 546 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10\%$) participou de um estudo controlado com placebo de 24 semanas com um período de extensão cego controlado de 78 semanas para avaliar a dapagliflozina em combinação com metformina. Os pacientes em uso de metformina em uma dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados depois de completar o período de introdução de placebo simples-cego de 2 semanas. Após o período de introdução, os pacientes elegíveis foram randomizados para dapagliflozina 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg, ou placebo em adição à sua dose atual de metformina.

Como tratamento de adição à metformina, dapagliflozina 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, glicemia de jejum, e peso corporal comparado com o placebo na semana 24 (Tabela 2). Na Semana 102, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c (Figura 3), glicemia de jejum e peso corporal foi $-0,78\%$, $-24,5$ mg/dL e $-2,81$ kg, respectivamente, para os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg combinado com metformina e $0,02\%$, $-10,4$ mg/dL e $-0,67$ kg, respectivamente, para os pacientes tratados com placebo combinado com metformina com base na análise das medidas repetidas longitudinais excluindo os dados após o uso de medicação de resgate. A proporção de pacientes que necessitou de resgate ou foi descontinuada por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (ajustado para a HbA1c basal) foi maior no grupo placebo combinado com metformina (15,0%) que no grupo dapagliflozina 10 mg combinado com metformina (4,4%). Próximo à semana 102 (ajustado para a HbA1c basal), mais pacientes usando placebo combinado com metformina (60,1%) precisaram de terapia de resgate quando comparado aos pacientes usando dapagliflozina 10 mg combinado metformina (44,0%).

Tabela 2: Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF*) controlado com placebo de dapagliflozina em adição combinada com metformina

Parâmetro de Eficácia	dapagliflozina 10 mg + metformina N=135[†]	Placebo + metformina N=137[†]
HbA1c (%)		
Média basal	7,92	8,11
Varição em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,84	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,54 [§] (-0,74, -0,34)	
Percentual de pacientes que atingiu HbA1c <7% ajustado para o basal	40,6% [¶]	25,9%
Varição em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada [‡])	-1,32 [¶] (N= 18)	-0,53 (N= 22)
GJ(mg/dL)		
Média basal	156,0	165,6
Varição em relação ao basal na semana 24 (média ajustada [‡])	-23,5	-6,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-17,5 [§] (-25,0, -10,0)	
Varição desde o basal na semana 1 (média ajustada [‡])	-16,5 [§] (N=115)	1,2 (N=126)
Peso Corporal (kg)		
Média basal	86,28	87,74
Varição em relação ao basal (média ajustada [‡])	-2,86	-0,89
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-1,97 [§] (-2,63, -1,31)	

* LOCF: última observação avançada (antes do uso de medicação de resgate para pacientes necessitaram de resgate).

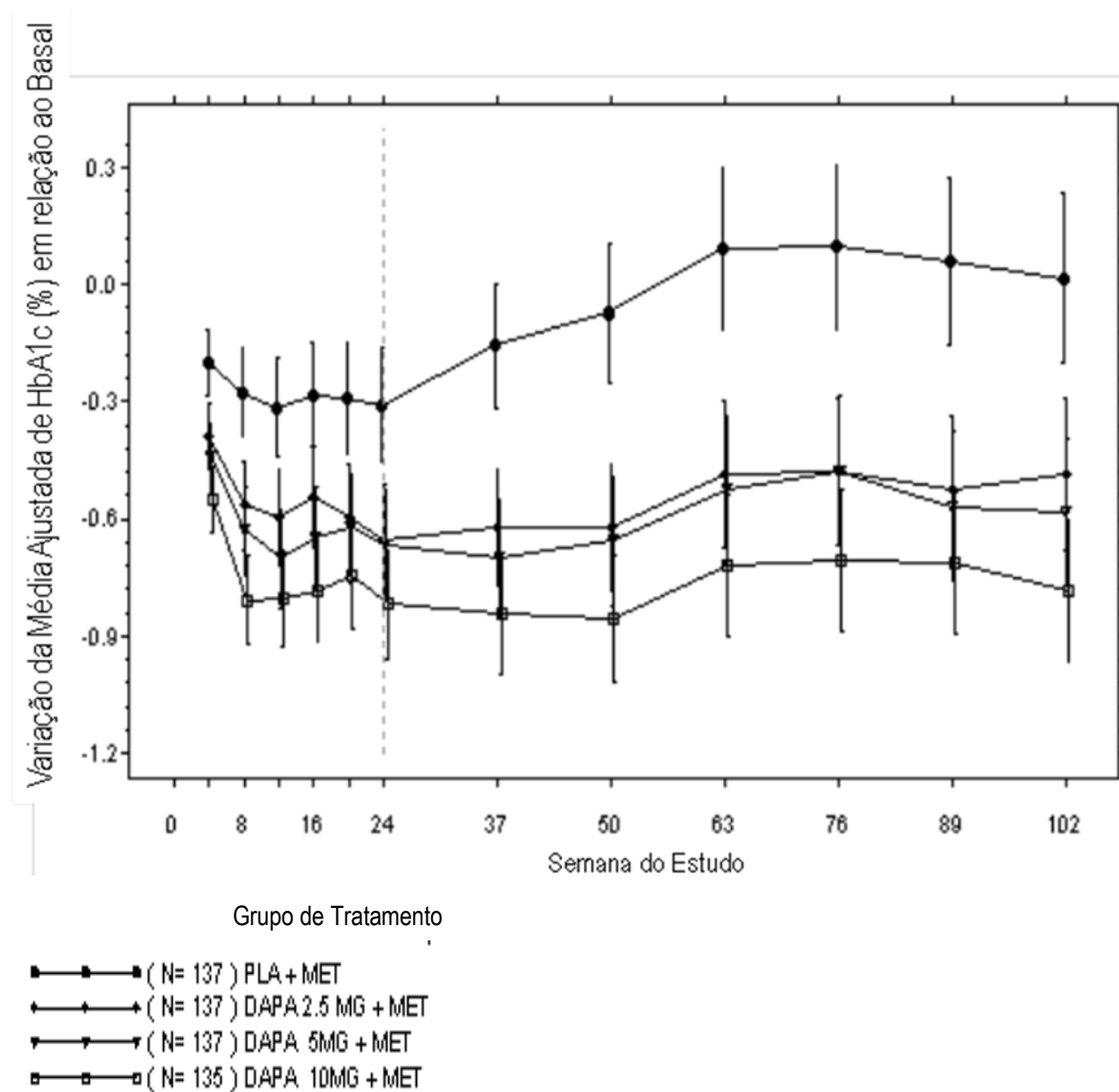
[†] Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose do medicamento do estudo durante o período de tratamento duplo-cego de curto prazo.

[‡] Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

[§] valor de p <0,00001 vs placebo + metformina.

[¶] valor de p <0,05 vs placebo + metformina.

Figura 3: Variação da Média Ajustada em relação ao Basal de HbA1c ao Longo do Tempo em um Estudo Controlado com Placebo de 102 Semanas de Dapagliflozina em Combinação com Metformina (Análise de Medidas Repetidas Longitudinais, Excluindo os Dados Após Terapia de Resgate)



As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95% para a variação da média ajustada em relação ao basal

Estudo Controlado de Adição de Glipizida à Metformina

Um total de 816 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($HbA1c >6,5\%$ e $\leq 10\%$) foi randomizado em estudo de não inferioridade de 52 semanas, controlado com glipizida, de com um período de extensão de 156 semanas, para avaliar dapagliflozina como terapia de adição à metformina. Os pacientes em uso de metformina numa dose de pelo menos 1500 mg por dia foram

randomizados após um período de introdução de placebo de 2 semanas para glipizida ou dapagliflozina (5 mg ou 2,5 mg, respectivamente) e foram titulados ao longo de 18 semana até o efeito glicêmico ótimo (glicemia de jejum <110 mg/dL, <6,1 mmol/L) ou para o maior nível de dose (até glipizida 20 mg e dapagliflozina 10 mg) conforme tolerado pelos pacientes. A partir desse momento, as doses foram mantidas constantes, exceto para diminuição da dose para prevenção de hipoglicemia. Terapia de resgate para ausência de controle glicêmico não foi disponibilizada neste estudo até a semana 104, mas foi introduzida, de acordo com a necessidade, entre as semanas 105 e 208.

Ao final do período de titulação, 87% dos pacientes tratados com dapagliflozina tinham sido titulados para a dose máxima do estudo (10 mg), versus 73% dos tratados com glipizida (20 mg). A dapagliflozina levou a uma redução média semelhante na HbA1c em relação ao basal até a semana 52 (LOCF), comparado com glipizida, demonstrando assim não inferioridade (Tabela 3). O tratamento com dapagliflozina levou a uma redução média significativa no peso corporal em relação ao basal até a semana 52, comparado com o aumento médio no peso corporal no grupo glipizida.

Nas semanas 104 e 208, a variação da média da HbA1c ajustada em relação ao basal foi de -0,32% e -0,10%, respectivamente; e a alteração do peso corporal foi de -3,70 kg e -3,95 Kg, respectivamente, para os pacientes tratados com dapagliflozina; e variação da média ajustada de HbA1c em relação ao basal foi de -0,14% e -0,20%, respectivamente, e alteração do peso corporal foi de 1,36 kg e 1,12 kg, respectivamente, para os pacientes tratados com glipizida, com base na análise de medidas repetidas longitudinais (Figuras 4 e 5). O percentual de pacientes que atingiu perda de peso de $\geq 5\%$ (ajustado) nas semanas 104 e 208 foi de 23,8% e 51,0%, respectivamente, para os pacientes tratados com dapagliflozina; e 2,8% e 9,9%, respectivamente, para os pacientes tratados com glipizida.

Nas semanas 52, 104 e 208, a proporção de pacientes que descontinuou ou foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustada para a HbA1c basal) foi maior com glipizida combinado com metformina (3,6%, 21,6% e 44,9%, respectivamente) do que com a dapagliflozina combinado com metformina (0,2%, 14,5% e 39,4% respectivamente). Em 52, 104 e 208 semanas, respectivamente, uma proporção significativamente menor de pacientes em uso de dapagliflozina (3,5%, 4,3% e 5,0%) apresentou pelo menos um evento de hipoglicemia quando comparado com a glipizida (40,8%, 47,0% e 50,0%).

Tabela 3: Resultados na Semana 52 (LOCF*) em um Estudo com Controle Ativo Comparando a Dapagliflozina à Glipizida como Terapia de Adição à Metformina

Parâmetro de Eficácia	dapagliflozina +metformina N=400†	glipizida +metformina N=401†
HbA1c (%)		
Basal (média)	7,69	7,74
Varição em relação ao basal (média ajustada‡)	-0,52	-0,52
Diferença de glipizida+metformina (média ajustada‡)	0,00§	
(IC de 95%)	(-0,11, 0,11)	
Peso Corporal (kg)		
Basal (média)	88,44	87,60
Varição em relação ao basal (média ajustada‡)	-3,22	1,44
Diferença de glipizida+metformina (média ajustada‡)	-4,65¶	
(IC de 95%)	(-5,14, -4,17)	
Percentual de pacientes que atingiu perda de peso ≥5% (ajustado)	33,3%¶ (28,7, 37,9)	2,5% (1,0, 4,0)
(IC de 95%)		

* LOCF: última observação avançada.

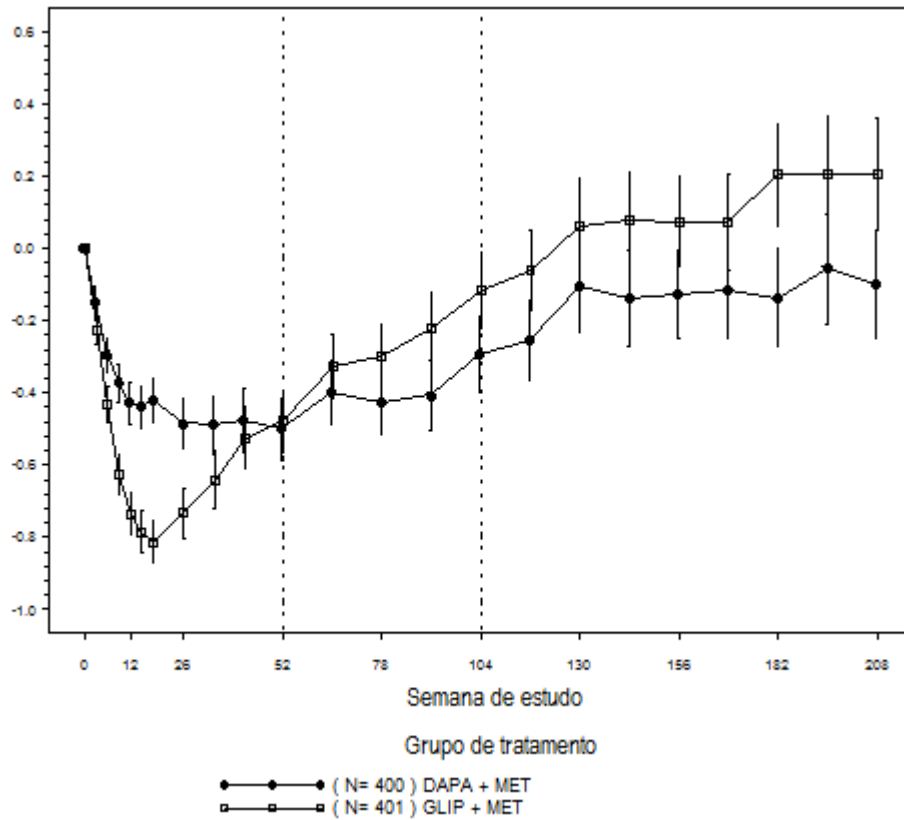
† Pacientes randomizados e tratados com basal e pelo menos uma medida de eficácia pós-basal.

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

§ Não inferior a glipizida + metformina

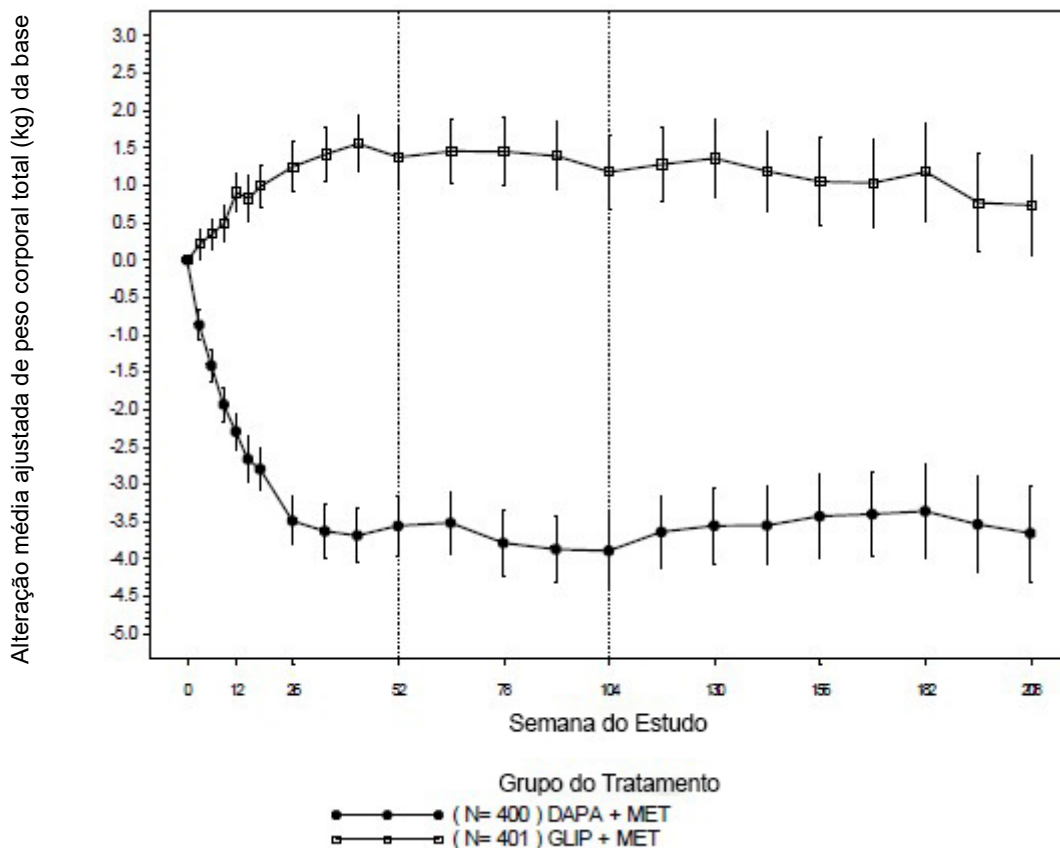
¶ valor de p <0,0001.

Figura 4: Variação da Média Ajustada de HbA1c (%) em relação ao Basal ao Longo do Tempo em um Estudo de 208 Semanas com Controle Ativo Comparando Dapagliflozina a Glipizida como Terapia de Adição à Metformina (Análise de Medidas Repetidas Longitudinais)



As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95% para a variação da média ajustada em relação ao basal.

Figura 5: Variação da Média Ajustada do Peso Corporal em relação ao Basal ao Longo do Tempo em um Estudo de 208 Semanas com Controle Ativo Comparando Dapagliflozina a Glipizida como Adição à Metformina (Análise de Medidas Repetidas Longitudinais)



As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95% para a variação da média ajustada em relação ao basal

Adição de dapagliflozina à sitagliptina isolada ou em combinação com metformina

Um total de 452 pacientes com diabetes tipo 2 que eram virgens de medicação, ou que eram tratados inicialmente com metformina ou um inibidor da DPP4 isoladamente ou em combinação, e que tinha controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7,0\%$ e $\leq 10,0\%$ na randomização), foi randomizado neste estudo de 24 semanas, controlado com placebo com um período de extensão de 24 semanas para avaliar a dapagliflozina em combinação com sitagliptina (um inibidor da DPP4) isoladamente ou em combinação com metformina.

Os pacientes elegíveis foram estratificados com base na presença ou ausência de metformina de base (≥ 1500 mg/dia) e dentro de cada estrato foram randomizados para dapagliflozina 10 mg combinado

com sitagliptina 100 mg, uma vez ao dia, ou placebo combinado sitagliptina 100 mg uma vez ao dia. Duzentos e vinte e seis (226) pacientes foram analisados no estrato sitagliptina com metformina, 113 pacientes receberam dapagliflozina 10 mg com sitagliptina e metformina, e 113 pacientes receberam placebo com sitagliptina e metformina. A titulação da dose de dapagliflozina, sitagliptina ou metformina não era permitida durante o estudo.

Em pacientes que receberam sitagliptina, metformina e dapagliflozina 10 mg houve redução significativa de HbA1c, HbA1c nos pacientes com HbA1c $\geq 8\%$ no basal, glicemia de jejum e peso corporal comparado com o grupo placebo na semana 24 (ver Tabela 4).

Na semana 48, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c, HbA1c em pacientes com HbA1c $\geq 8\%$ no basal (não ajustada), Glicemia de jejum, Glicemia pós prandial, e peso corporal foi de $-0,44\%$, $-1,05\%$, $-23,7$ mg/dL, $-47,2$ mg/dL, e $-2,53$ kg, respectivamente, para os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg combinado com sitagliptina e metformina, e $0,15\%$, $-0,54\%$, $6,3$ mg/dL, $-18,6$ mg/dL, e $-0,45$ kg, respectivamente, para os pacientes tratados com placebo combinado com sitagliptina e metformina com base na análise de medidas repetidas longitudinais, excluindo os dados após o resgate.

Tabela 4: Resultados de Estudo de 24 Semanas (LOCF*) Controlado com Placebo de Dapagliflozina em Adição Combinada à Sitagliptina (Estratos com metformina)

Parâmetro de Eficácia	dapagliflozina 10 mg +sitagliptina +metformina	Placebo +sitagliptina +metformina
	N=113[†]	N=113[†]
HbA1c (%)		
Basal (média)	7,80	7,87
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,43	-0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,40 [§] (-0,58, -0,23)	
Variação em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c \geq 8% no basal (média ajustada [‡])	-0,79 [§] (N = 39)	0,0 (N = 43)
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Basal (média)	165,9	164,7
Variação em relação ao basal na Semana 24 (média ajustada [‡])	-26,2	3,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-29,2 [§] (-38,0, -20,4)	
Peso corporal (Kg)		
Basal (média)	93,95	94,17
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-2,35	-0,47
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-1,87 [§] (-2,61, -1,13)	
PAS sentado na Semana 8 em pacientes com PAS sentada no basal \geq130 mmHg (mmHg)		
Basal (média)	141,9	140,3
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-5,3	-5,5

Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	0,2 (-3,85, 4,32)	
Glicose pós prandial de 2 horas [¶](mg/dL)		
Basal (média)	230,2	221,0
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-48,9	-7,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-41,6 (-55,4, -27,8)	
Pacientes com redução na HbA1c \geq 0,7% (% ajustado)	28,0	16,0

* LOCF: última observação avançada (antes do uso de medicação de resgate nos pacientes que necessitaram de resgate).

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

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

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

¶ Nível de glicose pós-prandial de 2 horas como uma resposta a um teste oral de tolerância de à glicose com 75 gramas (TOTG).

Terapia de Ação Combinada de dapagliflozina com insulina

Um total de 808 pacientes com diabetes tipo 2 que tinham controle glicêmico inadequado (HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 10,5\%$) foi randomizado neste estudo de 24 semanas, controlado com placebo com um período de extensão de 80 semanas para avaliar a dapagliflozina como terapia de adição à insulina. Pacientes em um regime estável de insulina, com uma dose média de pelo menos 30 UI de insulina injetável por dia, por um período de pelo menos 8 semanas anteriores, e no máximo com dois OADs incluindo metformina foram randomizados depois de completar um período de inclusão de 2 semanas para receber dapagliflozina 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg, ou placebo em adição à sua dose atual de insulina e outros OADs, se apropriado. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de OADs de base. A titulação da dose da insulina para maior ou menor era permitida apenas durante a fase de tratamento nos pacientes que não conseguiram atingir as metas glicêmicas específicas. As modificações na dose do medicamento do estudo cego ou OADs não eram permitidas durante a fase de tratamento do estudo, com exceção da diminuição dos OADs quando houvesse preocupação com hipoglicemia após a parada da terapia com insulina.

Neste estudo, 50% dos pacientes estavam em uso de 1 ou 2 OADs além da insulina; desses, 80% estavam em uso de metformina isolada e 14% estavam em uso de metformina mais outro OAD. Na semana 24, a dose de dapagliflozina de 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, GJ, dose média de insulina e redução significativa no peso corporal quando comparado com o placebo em combinação com insulina, com ou sem até 2 OADs (ver Tabela 5); o efeito da dapagliflozina na HbA1c foi semelhante nos pacientes em uso isolado de insulina e nos pacientes em uso de insulina mais OADs. Na semana 48 e 104, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c foi de -0,93% e -0,71%; no GJ foi de -21,5 mg/dL e -18,2 mg/dL; e no peso corporal foi de -1,79 kg e -1,97 kg, respectivamente, para os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg mais insulina; e a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c foi de -0,43% e 0,06%, no GJ foi de -4,4 mg/dL e -11,2 mg/dL, e no peso corporal foi de -0,18 kg e 0,91 kg, respectivamente, para os pacientes tratados com placebo mais insulina (ver Figura 6).

Na semana 24, uma proporção significativamente maior de pacientes em uso de dapagliflozina 10 mg pôde reduzir a dose da insulina em pelo menos 10% comparado com o placebo. A proporção de pacientes que precisou aumentar a dose da insulina ou ser descontinuado devido à falta de controle glicêmico (ajustada para a HbA1c basal) foi maior no grupo placebo mais insulina (29,2%) que no grupo dapagliflozina 10 mg mais insulina (9,7%). Nas semanas 48 e 104, a dose da insulina permaneceu estável comparada com o basal nos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg numa dose média de 76 UI/dia, mas continuou a aumentar (aumento médio de 10,5 UI/dia e 18,3 UI/dia, respectivamente, em relação ao basal) nos pacientes tratados com placebo. Nas semanas 48 e 104 (ajustada da HbA1C basal), mais pacientes em uso de placebo (42,8% e 50,4%, respectivamente) precisou aumentar a dose de insulina para manter os níveis glicêmicos ou foram descontinuados devido à falta de controle glicêmico que nos pacientes em uso de dapagliflozina 10 mg (15,3% e 25,5%, respectivamente).

Em uma análise separada dos pacientes em uso de insulina mais metformina IR isolada, melhoras semelhantes àsquelas observadas na população total do estudo foram observadas nos pacientes tratados com dapagliflozina mais insulina com metformina na HbA1c, peso corporal, e dose média de insulina quando comparado com o placebo mais insulina com metformina na Semana 24 (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados do Estudo de 24 Semanas (LOCF*) Controlado com Placebo de Dapagliflozina em Combinação com Insulina com ou sem até 2 Terapias Antidiabéticas Orais

Parâmetro de Eficácia	dapagliflozina 10 mg	Placebo
População Intenção de tratar	N=194 ^{†‡}	N=193 ^{†‡}
HbA1c (%)		
Basal (média)	8,58	8,46
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-0,90	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [§]) (IC de 95%)	-0,60 [¶] (-0,74, -0,45)	
Pacientes que recebiam insulina + metformina isoladamente**	N=83	N=77
HbA1c (%)		
Basal (média)	8,52	8,43
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-0,93	-0,31
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [§]) (IC de 95%)	-0,61 (-0,83, -0,40)	
População Intenção de tratar	N=194 ^{†‡}	N=193 ^{†‡}
Dose Média Diária de Insulina (UI)^{††}		
Basal (média)	77,96	73,96
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-1,16	5,08
Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)	-6,23 [¶] (-8,84, -3,63)	
Percentual de pacientes com redução na dose média diária de insulina de pelo menos 10% ajustada para o basal	19,7% [#]	11,0%
Pacientes que recebiam insulina + metformina isoladamente**	N=83	N=77
Dose Média Diária de Insulina (UI)^{††}		
Basal (média)	79,75	82,14
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-1,70	3,46
Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)	-5,15 (-9,06, -1,25)	

Tabela 5: Resultados do Estudo de 24 Semanas (LOCF*) Controlado com Placebo de Dapagliflozina em Combinação com Insulina com ou sem até 2 Terapias Antidiabéticas Orais

Parâmetro de Eficácia	dapagliflozina 10 mg	Placebo
Percentual de pacientes com redução na dose média diária de insulina de pelo menos 10% ajustada para o basal	19,0%	13,1%
População Intenção de tratar	N=194 ^{†‡}	N=193 ^{†‡}
GJ (mg/dL)		
Basal (média)	173,7	170,0
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-21,7	3,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [§]) (IC de 95%)	-25,0 [¶] (-34,3, -15,8)	
Pacientes que receberam insulina + metformina isoladamente**	N=83	N=77
GJ(mg/dL)		
Basal (média)	173,8	166,3
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-25,7	11,4
Diferença em relação ao basal (média ajustada [§]) (IC de 95%)	-37,1 (-50,4, -23,8)	
População Intenção de tratar	N=194 ^{†‡}	N=193 ^{†‡}
Peso Corporal (kg)		
Basal (média)	94,63	94,21
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-1,67	0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [§]) (IC de 95%)	-1,68 [¶] (-2,19, -1,18)	
Pacientes que receberam insulina + metformina isoladamente**	N=83	N=77
Peso corporal (kg)		
Basal (média)	95,68	98,69
Variação em relação ao basal (média ajustada [§])	-1,77	-0,06
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [§]) (IC de 95%)	-1,71 (-2,47, -0,95)	

* LOCF: última observação avançada (antes do resgate para pacientes resgatados).

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

‡ 50% dos pacientes estavam em uso de monoterapia com insulina no basal.

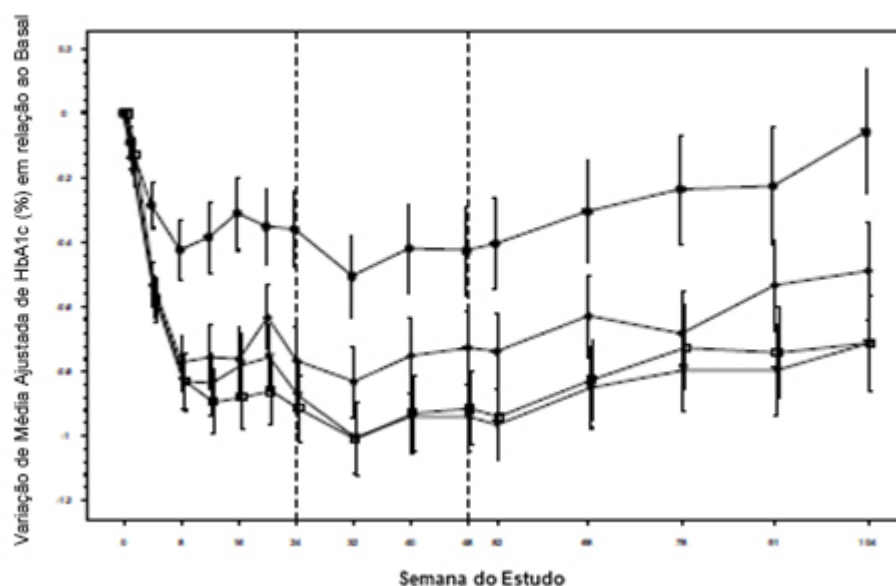
§ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

** Análise post-hoc.

¶ valor de $p < 0,0001$ versus placebo.

valor de $p < 0,05$ versus placebo.

Figura 6: Variação da Média Ajustada em relação ao Basal ao Longo do Tempo na HbA1c (%) no Estudo de 104 Semanas controlado com Placebo de Dapagliflozina em Combinação com Insulina com ou sem até 2 Terapias Antidiabéticas Orais Excluindo os Dados Após Aumento da Dose da insulina (Titulação)



Grupo de Tratamento

- (N= 193) PLA + INS
- ▲ (N= 202) DAPA 2.5MG + INS
- ▼ (N= 211) DAPA 5MG + INS
- (N= 194) DAPA 10MG + INS

As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95% para a variação da média ajustada em relação ao placebo

Terapia de combinação inicial de saxagliptina e dapagliflozina em pacientes inadequadamente controlados com metformina

Um total de 534 pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e com controle inadequado de glicemia com metformina isolada ($HbA1c \geq 8\%$ e $\leq 12\%$) participaram de estudo clínico de superioridade controlado por comparador ativo, randomizado, duplo-cego de 24 semanas para comparar a combinação de saxagliptina e dapagliflozina adicionado concomitantemente à metformina versus saxagliptina (inibidor de DPP4) ou a dapagliflozina adicionado à metformina. Os pacientes foram randomizados em um dos três grupos de tratamento duplo-cego para receber saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionalmente à metformina XR, ou saxagliptina 5 mg e placebo adicionalmente à metformina XR, ou 10 mg de dapagliflozina e placebo adicionalmente à metformina XR.

O grupo de combinação de saxagliptina e dapagliflozina obteve reduções significativamente maiores na HbA1c comparado tanto ao grupo de saxagliptina quanto ao grupo de dapagliflozina na semana 24. Quarenta e um por cento (41%) dos pacientes do grupo combinado de saxagliptina e dapagliflozina atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% em comparação com 18% de pacientes no grupo da saxagliptina e 22% no grupo da dapagliflozina.

Tabela 6: HbA1c na Semana 24 (ALMR*) em Estudo ativo-controlado comparando a combinação de saxagliptina e dapagliflozina adicionado concomitantemente à metformina com saxagliptina ou dapagliflozina adicionado concomitantemente à metformina

Parâmetro de Eficácia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + Metformina XR N=179 [†]	Saxagliptina 5 mg + Metformina XR N=176 [†]	dapagliflozina 10 mg + Metformina XR N=179 [†]
HbA1c (%) na semana 24 (ALMR)*			
Basal (média)	8,93	9,03	8,87
Varição em relação ao basal (média ajustada [‡])	-1,47	-0,88	-1,20
(IC de 95%) para alteração de média ajustada a partir do basal	(-1,62; -1,31)	(-1,03; -0,72)	(-1,43; -1,04)

Diferença em relação à saxagliptina + metformina (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Diferença em relação à dapagliflozina + metformina (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes do resgate).

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

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

¶ valor de p = 0,0166.

A alteração média ajustada no peso corporal na semana 24 foi de -2,05 kg (IC de 95% [-2,52, -1,58]) no grupo de saxagliptina e dapagliflozina mais metformina e -2,39 kg (IC de 95% [-2,87, -1,91]) no grupo da dapagliflozina mais metformina. A alteração média ajustada para o peso corporal no grupo de saxagliptina mais metformina não apresentou alteração 0,00 kg (IC de 95% [-0,48, -0,49]).

Terapia de combinação com dapagliflozina em pacientes inadequadamente controlados com saxagliptina e metformina

Um estudo controlado por placebo, duplo-cego, randomizado de 24 semanas comparou a adição sequencial de 10 mg de dapagliflozina a 5 mg de saxagliptina e metformina com a adição de placebo a 5 mg de saxagliptina (inibidor de DPP4) e metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$). Trezentos e vinte (320) indivíduos foram randomizados igualmente no grupo de tratamento com dapagliflozina adicionado à saxagliptina mais metformina ou no grupo de tratamento com placebo e saxagliptina mais metformina.

O grupo com dapagliflozina adicionado sequencialmente à saxagliptina e metformina alcançou reduções estatisticamente significativas (valor de p < 0,0001) maiores em HbA1c comparado ao grupo com placebo adicionado sequencialmente ao grupo saxagliptina e metformina na semana 24 (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de um Estudo controlado por placebo, de 24 semanas (ALMR*) de dapagliflozina em tratamento de adição à saxagliptina e metformina

Parâmetros de eficácia	dapagliflozina saxagliptina metformina (N=160) [†]	10 mg 5 mg (N=160) [†]	+ Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) [†]
HbA1c (%) na semana 24*			
Basal (média)	8,24		8,16
Varição em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,82 (-0,96; 0,69)		-0,10
(IC de 95%)			(-0,24; 0,04)
Comparação de dapagliflozina adicionado à saxa + met vs. placebo + saxa + met: média ajustada*	-0,72 (-0,91; 0,53) [§]		
(IC de 95%)			
Glicemia de Jejum (mg/dL)			
Basal (média)	178,5		176,6
Varição em relação ao basal (média ajustada [‡])	-32,7 (-38,3; -27,2)		-5,3
(IC de 95%)			(-11,1; 0,6)
Comparação de dapagliflozina adicionada à saxa + met vs. placebo + saxa + met: média ajustada*	-27,5 (-35,4; -19,6) [§]		
(IC de 95%)			
Glicemia Pós Prandial[¶] de 2 horas (mg/dL)			
Basal (média)	239,8		241,3

Varição em relação ao basal (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-73,5 (-81,5; -65,5)	-38,0 (-46,1; -29,9)
Comparação de dapagliflozina adicionada à saxa + met vs. placebo + saxa + met: média ajustada* (IC de 95%)	-35,5 [§] (-46,3; -24,7)	

* ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes do resgate).

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

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

¶ LOCF: última observação avançada (antes do resgate para pacientes resgatados).

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

saxa= saxagliptina; met=metformina

A proporção de pacientes que alcançaram HbA1c <7,0% na semana 24 foi maior no grupo dapagliflozina em adição à saxagliptina e metformina 38,0% (IC de 95% [30,9; 45,1]) em comparação com o grupo placebo em adição à saxagliptina e metformina 12,4% (95% [7,0; 17,9]).

As alterações ajustadas em relação ao basal na semana 24 no peso corporal foram de -1,91 kg (IC de 95% [-2,34; -1,48]), no grupo dapagliflozina em adição à saxagliptina e metformina e -0,41 kg (IC de 95% [-0,86; -0,04]), no grupo placebo em adição à saxagliptina e metformina.

Os efeitos na HbA1C, glicemia de jejum (GJ) e peso corporal observados na semana 24 foram sustentados na semana 52. A variação média ajustada a partir do basal na HbA1c, GJ e peso corporal foi de -0,74% (IC de 95% [-0,90; -0,57]), -26,8 mg / dL (IC de 95% [-34,2; -19,4]) e -2,13 kg (IC 95% [-2,70; -1,56]), respectivamente, em pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg em adição à saxagliptina e metformina e 0,07% (IC de 95% [-0,13; 0,27]), 10,2 mg/dL (IC de 95% [1,6; 18,8]) e -0,37 kg (IC de 95% [-1,01; 0,26]) em pacientes tratados com placebo em adição à saxagliptina com metformina com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo dados após o resgate.

Resultados cardiovasculares e renais

O efeito da dapagliflozina em Eventos Cardiovasculares (DECLARE) foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido para determinar o efeito da dapagliflozina em comparação com o placebo nos desfechos CV e renal quando adicionado à terapia atual. Todos os pacientes tinham diabetes mellitus tipo 2 e pelo menos dois fatores de risco CV adicionais (idade ≥ 55 anos em homens ou ≥ 60 anos em mulheres e um ou mais de dislipidemia, hipertensão ou uso atual do tabaco) sem ter tido um evento CV no início (prevenção primária) ou doença CV estabelecida (prevenção secundária). DECLARE foi projetado para garantir a inclusão de uma população ampla.

Dos 17.160 pacientes randomizados, 6.974 (40,6%) apresentavam doença CV estabelecida e 10.186 (59,4%) não apresentavam doença CV estabelecida. 8.582 pacientes foram randomizados para dapagliflozina 10 mg e 8.578 para placebo, e foram seguidos por uma mediana de 4,2 anos.

A idade média da população do estudo foi de 63,9 anos, 37,4% eram do sexo feminino, 79,6% eram brancos, 3,5% negros ou afro-americanos e 13,4% asiáticos. No total, 22,4% tinham diabetes por ≤ 5 anos, a duração média da diabetes era de 11,9 anos. A HbA1c média era de 8,3% e o IMC médio era de 32,1 kg / m².

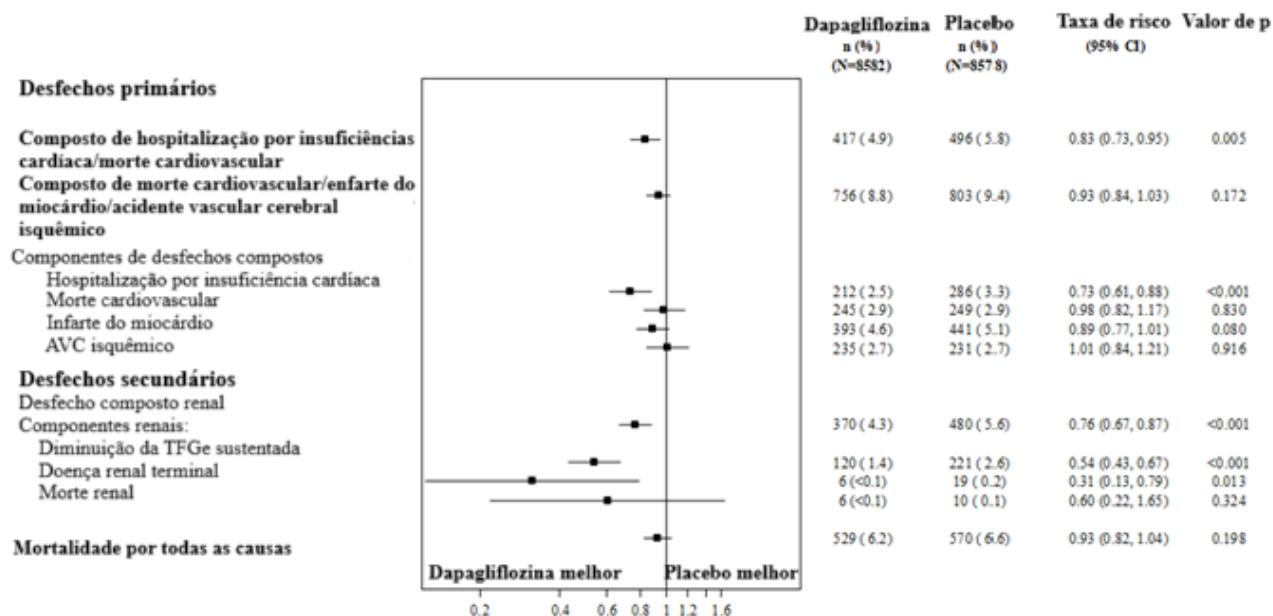
No início do estudo, 10,0% dos pacientes tinham história de insuficiência cardíaca. A TFGe média foi de 85,2 mL / min / 1,73 m², 7,4% dos pacientes tinham TFGe < 60 mL / min / 1,73 m² e 30,3% dos pacientes tinham micro ou macroalbuminúria (relação abumina/creatinina [RACU] ≥ 30 a ≤ 300 mg / g ou > 300 mg / g, respectivamente).

A maioria dos pacientes (98,1%) usava um ou mais medicamentos antidiabéticos no início do estudo, 82,0% dos pacientes estavam sendo tratados com metformina, 40,9% com insulina, 42,7% com sulfoniluréia, 16,8% com um inibidor DPP4 e 4,4% com um agonista GLP-1.

Aproximadamente 81,3% dos pacientes foram tratados com IECA ou BRA, 75,0% com estatinas, 61,1% com antiagregante plaquetário, 55,5% com ácido acetilsalicílico, 52,6% com betabloqueadores, 34,9% com bloqueadores dos canais de cálcio, 22,0% com diuréticos tiazídicos e 10,5 % com diuréticos de alça.

Os resultados dos desfechos primário e secundário são exibidos nas Figuras 7 e 8.

Figura 7: Efeitos do tratamento para os desfechos compostos primários e seus componentes e os desfechos e componentes secundários

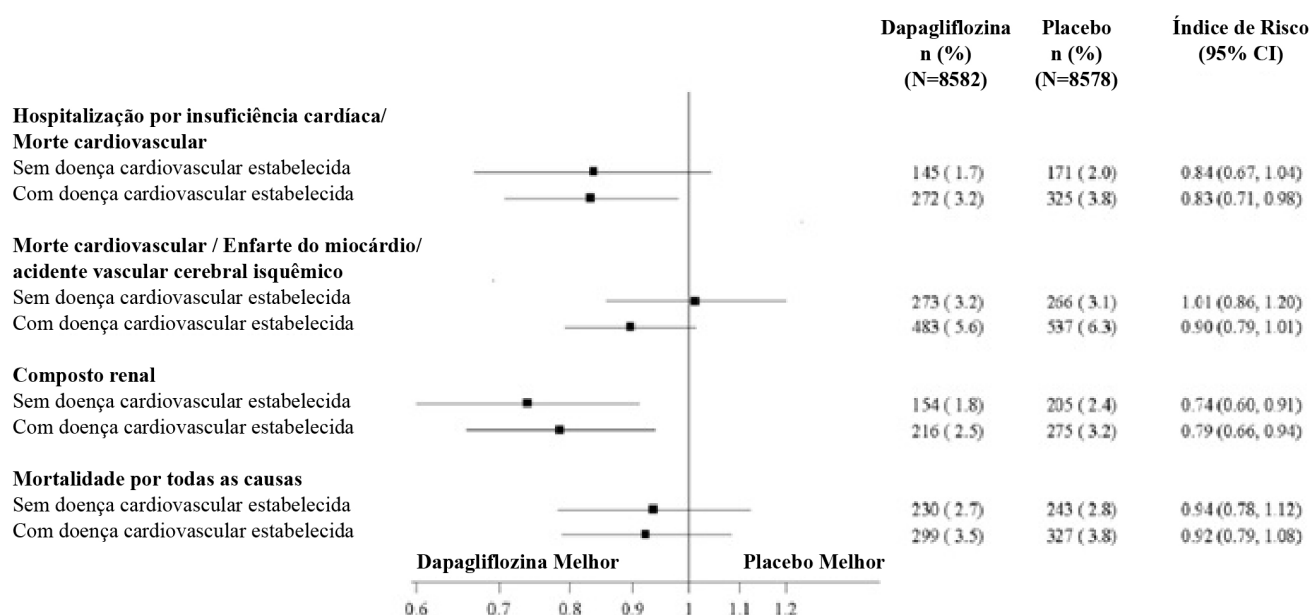


Os valores de p são valores p de dois lados para desfechos primários e valores p nominais para desfechos secundários e componentes únicos. O tempo até o primeiro evento foi analisado em um modelo de riscos proporcionais de Cox. O número de primeiros eventos para os componentes individuais é o número real de primeiros eventos para cada componente e não se soma ao número de eventos no desfecho composto.

Desfecho composto renal é definido como redução sustentada $\geq 40\%$ na TFGe para TFGe $< 60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2$ e / ou doença renal terminal (DRT) (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, TFG confirmada sustentada $< 15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2$) e / ou morte renal ou CV.

IC = intervalo de confiança.

Figura 8: Efeitos do tratamento para os desfechos primários e secundários em pacientes com e sem doença cardiovascular



Composto renal definido como: redução sustentada $\geq 40\%$ na TFGe para TFGe $< 60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2$ e / ou DRT (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, TFGe confirmada e mantida $< 15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2$) e / ou morte renal ou CV. O tempo até o primeiro evento foi analisado em um modelo de riscos proporcionais de Cox.

IC = intervalo de confiança

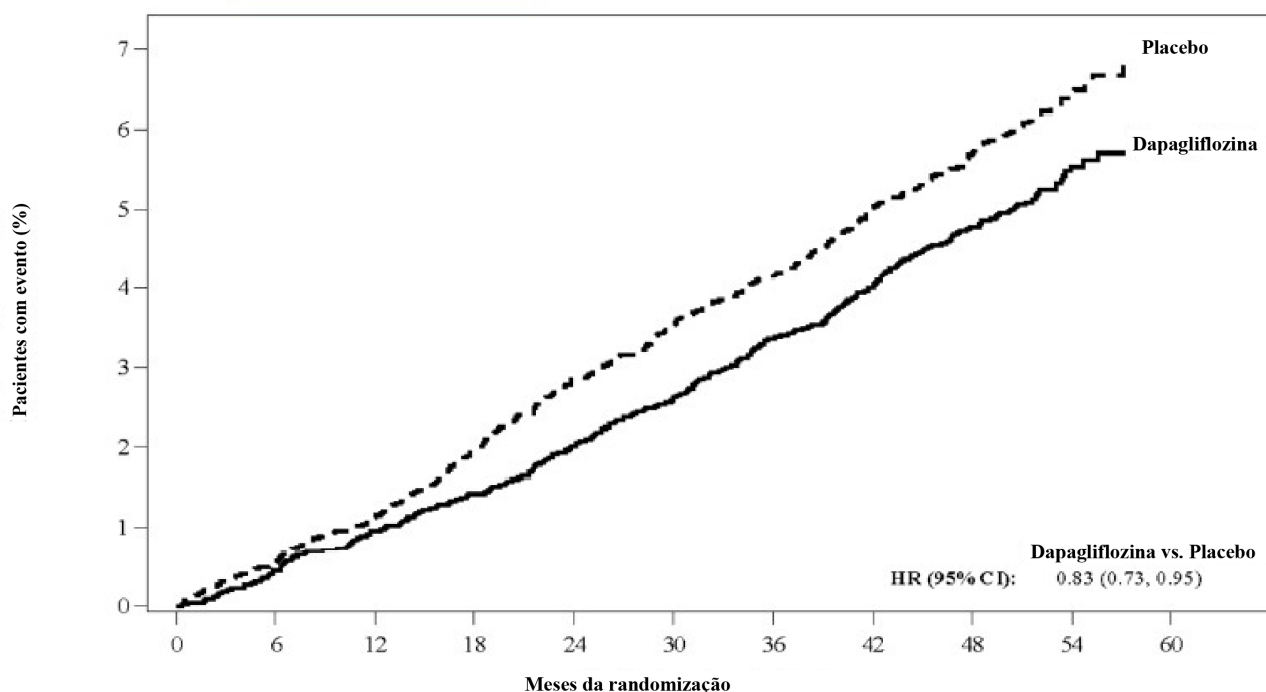
Insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

Dapagliflozina 10 mg foi superior ao placebo na prevenção do desfecho primário composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV (HR 0,83 [IC 95% 0,73, 0,95], $p = 0,005$) (Figura 9).

Análises exploratórias dos componentes isolados sugerem que a diferença no efeito do tratamento foi impulsionada pela hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73 [IC 95% 0,61, 0,88]) (Figura 9), sem diferença clara na morte CV (HR 0,98 [95% IC 0,82 a 1,17]).

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo foi observado em pacientes com e sem doença CV estabelecida (Figura 10), com e sem insuficiência cardíaca no início do estudo, e foi consistente nos subgrupos-chave, incluindo idade, sexo, função renal (TFGe) e região.

Figura 9: Tempo para a primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular



Pacientes em risco

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

Pacientes em risco é o número de pacientes em risco no início do período.
IC é Intervalo de confiança e HR é taxa de risco

Eventos adversos cardiovasculares graves

A dapagliflozina demonstrou segurança cardiovascular (testada como não inferioridade versus placebo para o composto de morte CV, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico [MACE]; unilateral $p < 0,001$).

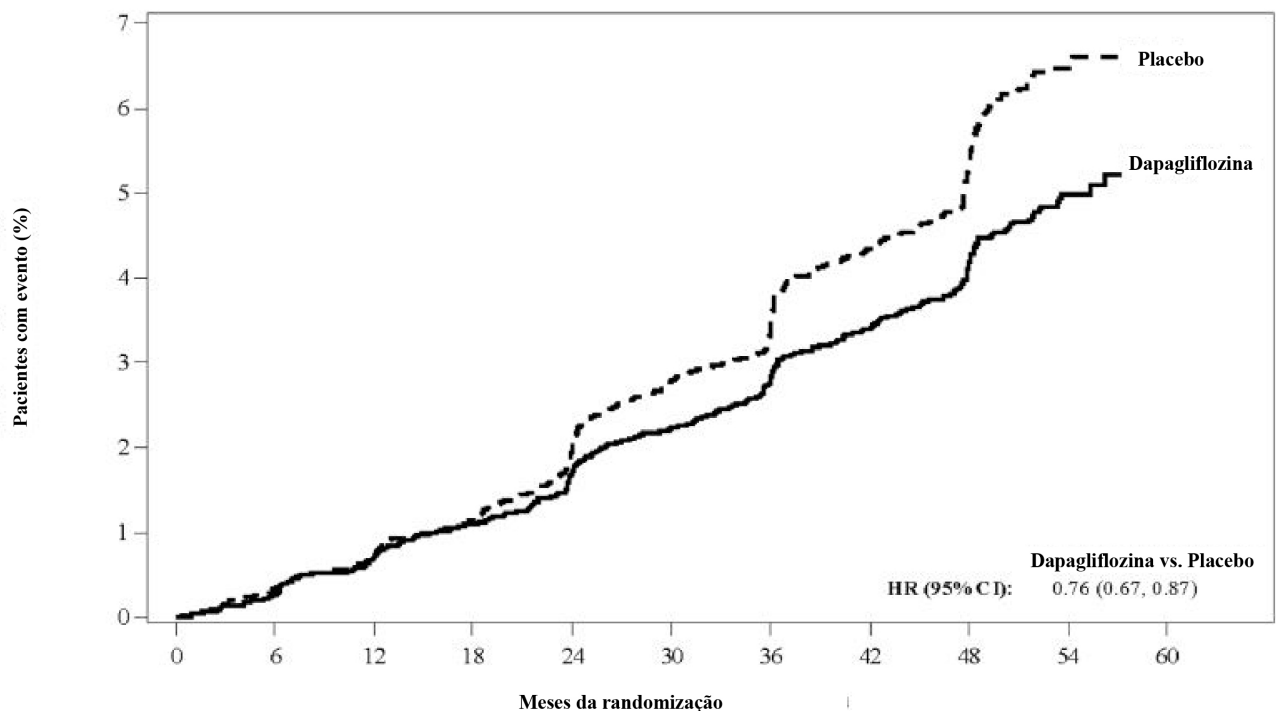
Houve numericamente menos eventos MACE no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo (HR 0,93 [IC 95% 0,84, 1,03], $p = 0,172$) (Figuras 7 e 8).

Nefropatia

A dapagliflozina reduziu a incidência de eventos do desfecho composto de diminuição sustentada da TFG, DRT, morte renal ou CV (HR 0,76 [95% IC 0,67, 0,87]; p nominal $< 0,001$, Figura 10). A diferença

entre os grupos foi impulsionada por reduções nos eventos dos componentes renais; diminuição sustentada da TFGe, DRT e morte renal (Figura 7), e foi observada em pacientes com e sem doença CV (Figura 8).

Figura 10: Tempo até a primeira ocorrência de redução sustentada da TFGe, DRT, morte renal ou CV



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

Pacientes em risco é o número de pacientes em risco no início do período.

Desfecho composto renal definido como diminuição sustentada confirmada da TFGe $\geq 40\%$ para eGFR < 60 ml / min / $1,73m^2$ e / ou DRT e / ou morte renal ou CV.

IC é intervalo de confiança e HR é razão de risco de RH.

Ao avaliar os componentes renais, houve 127 e 238 eventos novos de nefropatia ou de agravamento (diminuição sustentada da eGFR, DRT ou morte renal) em pacientes nos grupos dapagliflozina e placebo, respectivamente. A razão de risco de tempo para nefropatia foi de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina versus placebo.

Os efeitos benéficos da dapagliflozina nos resultados renais foram também observados na albuminúria, por exemplo:

- Em pacientes sem albuminúria preexistente, a dapagliflozina reduziu a incidência sustentada de albuminúria (RACU > 30 mg / g) em comparação com placebo (HR 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87], p nominal <0,001).
- Em pacientes sem macroalbuminúria preexistente, o aparecimento de macroalbuminúria (RACU > 300 mg / g) foi reduzido no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo (HR 0,54 [IC 95% 0,45, 0,65], p nominal <0,001).
- Em pacientes com macroalbuminúria pré-existente, a regressão da macroalbuminúria foi maior no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo (HR 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20, p nominal <0,001).

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo foi observado em doentes com e sem compromisso renal existente.

Estudos de Eficácia de Suporte

Dapagliflozina por Absortometria de Raio-X (DXA) de Dupla Energia em Pacientes Diabéticos

Devido ao mecanismo de ação da dapagliflozina, foi realizado um estudo para avaliar a composição corporal e a densidade mineral óssea em 182 pacientes com diabetes tipo 2. O tratamento com dapagliflozina 10 mg adicionada à metformina IR em 182 pacientes com diabetes tipo 2 ao longo de um período de 24 semanas proporcionou melhora significativa em comparação ao placebo mais metformina, respectivamente, no peso corporal (variação média em relação ao basal: -2,96 kg vs -0,88 kg); circunferência da cintura (variação média em relação ao basal: -2,51 cm vs -0,99 cm), e massa corporal de gordura medida por DXA (variação média em relação ao basal -2,22 kg vs -0,74 kg) ao invés da massa magra ou perda de volume. O tratamento com dapagliflozina mais metformina demonstrou uma redução do tecido adiposo visceral quando comparado com tratamento com placebo mais metformina (variação média em relação ao basal: -322,6 cm³ vs -8,7 cm³) em um sub-estudo com ressonância magnética (RM). Dados da semana 24 foram analisados utilizando a última observação avançada (LOCF), incluindo dados após o resgate.

Na semana 24, 2 pacientes (2,2%) do grupo placebo em combinação com metformina e nenhum paciente do grupo dapagliflozina 10 mg em combinação com metformina foram resgatados por ausência de controle glicêmico.

Na semana 50 e na semana 102, os resultados foram sustentados no grupo dapagliflozina 10 mg adicionado a metformina em comparação com o grupo placebo em combinação à metformina para o peso corporal (variação média ajustada do basal na semana 50: -4,39 kg vs. -2,03 kg; média ajustada da variação do basal na semana 102: -4,54 kg vs. -2,12 kg), a circunferência da cintura (ajustado com variação do basal na semana 50: -5,0 vs. -3,0 cm; variação média ajustada a partir do basal na semana 102: -5,0 cm vs. -2,9 cm) e massa corporal de gordura medida por DXA na semana 102 (média da variação do basal: -2,80 kg vs. -1,46 kg) com base na análise longitudinal repetida de medidas, incluindo dados pós resgate. Num sub-estudo de ressonância magnética nas semanas 50 e 102, o tratamento com dapagliflozina mais metformina demonstrou uma redução do tecido adiposo visceral, comparado com o tratamento com placebo mais metformina (média ajustada da variação do basal na semana 50: 120,0 cm³ vs. 61,5 cm³; variação média ajustada do basal na semana 102: -214,9 cm³ vs. -22,3 cm³).

A proporção de pacientes na semana 50 (não ajustado para HbA1c basal) e na semana 102 (ajustado para HbA1c basal), que foram resgatados ou que tiveram o tratamento interrompido por falta de controle glicêmico foi maior no grupo placebo mais metformina (6,6% e 33,2%, respectivamente) do que no grupo dapagliflozina 10 mg mais metformina (2,2% e 13,5%, respectivamente).

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

Estudo da metformina no UKPDS

O estudo prospectivo randomizado (UKPDS) estabeleceu o benefício de longo prazo do controle intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados para os pacientes com sobrepeso tratados com metformina após falha da dieta isoladamente demonstrou:

- Uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada a diabetes no grupo metformina (29,8 eventos/1000 pacientes-ano) versus dieta isolada (43,3 eventos/1000 paciente-anos), $p=0,0023$, e versus os grupos combinados de sulfonilureia e monoterapia com insulina (40,1 eventos/1000 paciente-anos), $p=0,0034$;
- Uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada a diabetes: metformina 7,5 eventos/1000 paciente-anos, dieta isolada 12,7 eventos/1000 paciente-anos, $p=0,017$;
- Uma redução significativa do risco absoluto da mortalidade global: metformina 13,5 eventos/1000 paciente-anos versus dieta isolada 20,6 eventos/1000 paciente-anos, ($p=0,011$), e versus os grupos combinados de sulfonilureia e monoterapia com insulina 18,9 eventos/1000 paciente-anos ($p=0,021$);
- Uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/1000 paciente-anos, dieta isolada 18 eventos/1000 paciente-anos, ($p=0,01$).

Segurança Clínica – dapagliflozina

Depleção de volume

Os eventos sugestivos de depleção de volume (incluindo os relatos de desidratação, hipovolemia ou hipotensão) foram relatados em 1,1% e 0,7%; dos pacientes que receberam dapagliflozina 10 mg, e placebo, respectivamente, no pool de análises agrupada dos 13 estudos de curto prazo controlados por placebo. Eventos sérios ocorreram em $\leq 0,2\%$ dos pacientes nos 21 estudos ativos e placebo controlados (dapagliflozina em monoterapia ou em combinação com outra terapia antidiabética) e foram equilibrados entre dapagliflozina 10 mg e comparador.

No estudo DECLARE, o número de pacientes com eventos sugestivos de depleção de volume foi equilibrado entre os grupos de tratamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nos grupos dapagliflozina e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves foram relatados em 81 (0,9%) e 70 (0,8%) no grupo dapagliflozina e placebo, respectivamente. Os eventos foram geralmente equilibrados entre os grupos de tratamento em subgrupos de idade, uso de diuréticos, pressão arterial e uso de IECA / BRA. Em pacientes com TFGe <60 mL / min / $1,73$ m² no início do estudo, houve 19 eventos de EASs sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina e 13 eventos no grupo placebo.

Hipoglicemia

A incidência de hipoglicemia observada em estudos clínicos controlados com dapagliflozina em diferentes combinações é mostrada na Tabela 8.

Tabela 8. Incidência de Hipoglicemia Maior^a e Menor^b em Estudos Clínicos Controlados

	Placebo/Controle Ativo	FORXIGA 10 mg
Teste de Resultados CV (48 meses de exposição média)		
Todos	N=8569	N=8574
Maior [n(%)]	83 (1,0)	58 (0,7)
Pacientes tratados com insulina	N=4606	N=4177
Maior [n(%)]	64 (1,4)	52 (1,2)
Pacientes tratados com uma sulfonilureia	N=4521	N=4118
Maior [n(%)]	23 (0,5)	14 (0,3)
Monoterapia (24 semanas)	N=75	N=70
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	0	0
Adição de controle ativo à Metformina (24 semanas)	N=137	N=135
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	0	1(0,7)
Adição de controle ativo à Metformina versus Glipizida (52 semanas)	N=408	N=406
Maior [n(%)]	3 (0,7)	0
Menor [n(%)]	147 (36,0)	7 (1,7)
Adição à Glimepirida (24 semanas)	N=146	N=151
Maior [n(%)]	0	0

Menor [n(%)]	3 (2,1)	9 (6,0)
Adição à Metformina e à Sulfonilureia (24 semanas)	N=109	N=109
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	4 (3,7)	14 (12,8)
Adição à Pioglitazona (24 semanas)	N=139	N=140
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	0	0
Adição à inibidor de DPP4 (24 semanas)	N=226	N=225
Maior [n(%)]	0	1 (0,4)
Menor [n(%)]	3 (1,3)	4 (1,8)
Adição à insulina com ou sem outros ADO^c (24 weeks)	N=197	N=196
Maior [n(%)]	1 (0,5)	1 (0,5)
Menor [n(%)]	67 (34,0)	79 (40,3)

^a Episódios principais de hipoglicemia foram definidos como episódios sintomáticos que requerem assistência externa (de terceiros) devido a comprometimento grave da consciência ou comportamento com um valor de glicose capilar ou plasmática <54 mg / dL e recuperação imediata após administração de glicose ou glucagon.

^b Episódios menores de hipoglicemia foram definidos como um episódio sintomático com uma dosagem de glicose capilar ou plasmática <63 mg / dL independentemente da necessidade de assistência externa, ou uma medida capilar assintomática ou glicose plasmática <63 mg / dL que não se qualifica como episódio principal.

^c ADO = terapia antidiabética oral.

Eventos Relacionados à Diminuição da Função Renal

No pool de análise dos 13 estudos de curto prazo controlados por placebo, os níveis médios de creatinina sérica aumentaram em pequena quantidade na semana 1 (alteração média da linha de base: 0,041 mg/dL dapagliflozina 10 mg vs. -0,008 mg/dL placebo) e diminuiu em direção a linha de base na semana 24

(alteração média de linha de base: 0,019 mg/dL dapagliflozina 10 mg vs. 0.008 mg/dL placebo). Não houve mais alterações até a semana 102.

No estudo DECLARE havia menos pacientes com alterações laboratoriais acentuadas de creatinina, depuração de creatinina, TFGe e RACU no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo. Menos eventos renais (por exemplo, diminuição da depuração da creatinina renal, comprometimento renal, aumento da creatinina sanguínea e diminuição da taxa de filtração glomerular) foram relatados no grupo dapagliflozina comparado ao grupo placebo: 422 (4,9%) e 526 (6,1%), respectivamente. Houve menos pacientes com eventos relatados como lesão renal aguda no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo: 125 (1,5%) e 175 (2,0%), respectivamente. Houve menos pacientes com EAG de eventos renais no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo: 80 (0,9%) e 136 (1,6%), respectivamente.

Achados Laboratoriais com dapagliflozina

Hematócrito

No grupo de 13 estudos controlados por placebo foram observadas elevações nos valores médios de hematócrito em relação ao basal nos pacientes tratados com dapagliflozina iniciando-se na semana 1 e continuando até a semana 16, quando foi observada a máxima diferença média em relação ao basal. Na semana 24, as variações médias em relação ao basal no hematócrito foram 2,30% no grupo dapagliflozina 10 mg vs -0,33% no grupo do placebo. Na semana 102, as variações médias foram de 2,68% vs -0,46%, respectivamente. Na semana 24, valores do hematócrito >55% foram relatados em 1,3% dos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg vs 0,4% dos pacientes que receberam placebo. Os resultados foram semelhantes durante as fases de curto prazo e de longo prazo (a maioria dos pacientes foi exposta ao tratamento por mais de um ano).

Fósforo Sérico Inorgânico

No grupo de 13 estudos controlados por placebo foram relatadas elevações nos níveis sérico médios de fósforo em relação ao basal na semana 24 nos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg comparados com o placebo (aumentos médios de 0,13 mg/dL vs 0,04 mg/dL, respectivamente). Resultados semelhantes foram observados na Semana 102. Proporções mais elevadas de pacientes com alterações laboratoriais acentuadas de hiperfosfatemia ($\geq 5,6$ mg/dL se idade 17-65 ou $\geq 5,1$ mg/dL se idade ≥ 66) foram relatadas no grupo dapagliflozina 10 mg vs placebo na semana 24 (1,7% vs 0,9%,

respectivamente) e durante as fases de curto prazo e de longo prazo (3,0% vs 1,6%, respectivamente). A relevância clínica desses achados é desconhecida.

Lipídeos

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

No estudo de desfechos CV, não foram observadas diferenças clínicas importantes no colesterol total, no colesterol HDL, no colesterol LDL ou nos triglicérides.

Controle glicêmico em populações especiais

Uso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão

Dapagliflozina

Em dois estudos de 12 semanas controlados por placebo, um total de 1062 pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão inadequadamente controlados foram tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo. Pacientes com hipertensão inadequadamente controlada (pressão arterial sistólica sentada ≥ 140 e < 165 mmHg, pressão arterial diastólica sentada ≥ 85 e < 105 mmHg e pressão arterial média de 24 horas ≥ 130 / 80 mmHg) apesar do tratamento estável pré-existente com um inibidor enzimático do conversor de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) (isoladamente [Estudo 1] ou em combinação com um anti-hipertensivo adicional [Estudo 2]), bem como controle glicêmico inadequado (HbA1c $\geq 7,0\%$ e $\leq 10,5\%$) apesar de tratamentos preexistentes estáveis com ADOs (incluindo metformina de liberação imediata ou prolongada) ou insulina (sozinho ou em combinação) antes da entrada, eram elegíveis para esses estudos. Durante os estudos, nenhum ajuste nos medicamentos antidiabéticos e anti-hipertensivos foi permitido. Nos dois estudos, 527 pacientes foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 535 com placebo. Aproximadamente 90% dos pacientes tratados

com dapagliflozina 10 mg ou placebo também receberam liberação imediata ou prolongada de metformina, além de outros ADO. Pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo também receberam os seguintes medicamentos para o controle da pressão arterial, que foram equilibrados entre os grupos de tratamento: IECA (64%), BRA (36%), diuréticos tiazídicos (16%), bloqueadores dos canais de cálcio (9%) e betabloqueadores (6%).

Na semana 12, em ambos os estudos, a dapagliflozina 10 mg mais o tratamento usual proporcionou uma melhora significativa na HbA1c e uma redução significativa da pressão arterial sistólica sentada em comparação com o placebo mais o tratamento usual (ver Tabela 9). Reduções consistentes foram observadas na pressão arterial sistólica média ambulatorial de 24 horas em pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo. Houve uma pequena redução na pressão sanguínea diastólica média sentada nos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg que não foi estatisticamente significativa em comparação com o placebo.

Tabela 9. Resultados na Semana 12 em 2 Estudos Controlados por Placebo de Dapagliflozina em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Hipertensão

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	Dapagliflozina 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	Dapagliflozina 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=302 [†]	N=311 [†]	N=225 [†]	N=224 [†]
HbA1c (%)				
Basal (média)	8,1	8,0	8,1	8,0
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,6	-0,1	-0,6	0,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,5 [§] (-0,6; -0,3)		-0,6 [§] (-0,8; -0,5)	
	N=302 [†]	N=311 [†]	N=225 [†]	N=224 [†]
Pressão sanguínea sistólica sentada (mmHg) (LRM*)				
Basal (média)	149,8	149,5	151,0	151,3

	Estudo 1		Estudo 2	
Parâmetro de Eficácia	Dapagliflozina 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	Dapagliflozina 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=302 [†]	N=311 [†]	N=225 [†]	N=224 [†]
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-10,4	-7,3	-11,9	-7,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-3.1¶ (-4.9, -1.2)		-4.3¶ (-6.5, -2.0)	

* LRM: análise longitudinal de medidas repetidas.

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

[‡] Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor da linha de base.

§ valor de p <0,0001.

¶ valor de p <0,05.

Uso em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

Em dois estudos de 24 semanas, controlados por placebo, com períodos de extensão de 80 semanas, um total de 1887 pacientes com diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular (DCV) foram tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo.

Os pacientes com DCV estabelecida e controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7.0\%$ e $\leq 10.0\%$), apesar do tratamento pré-existente estável com antidiabéticos orais ou insulina (isoladamente ou em combinação) antes da entrada, foram elegíveis para estes estudos e foram estratificados de acordo com a idade (<65 anos ou ≥ 65 anos), o uso de insulina (não ou sim) e tempo de evento cardiovascular qualificado mais recente (> 1 ano ou <1 ano antes do recrutamento). Dentre os 2 estudos, 942 pacientes foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 945 com o placebo. Noventa e seis por cento (96%) dos pacientes tratados com 10 mg de dapagliflozina em ambos os estudos tinham hipertensão desde a entrada no estudo, a maioria por mais de 10 anos; os eventos cardiovasculares qualificados mais comuns foram doença cardíaca coronária (75%) e acidente vascular cerebral (22%). Cerca de 19% dos pacientes receberam diuréticos de alça no início do estudo e 15% tinham insuficiência cardíaca congestiva (2% tinham classe NYHA III). Aproximadamente 37% dos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg

também receberam metformina e um antidiabético oral adicional (sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidor de DPP4, ou outro antidiabético oral com ou sem insulina no início do estudo), 38% receberam insulina e pelo menos mais um antidiabético oral, e 18% receberam insulina apenas.

Na semana 24, para ambos os estudos, quando adicionado aos tratamentos antidiabéticos pré-existente, o tratamento com dapagliflozina 10 mg propiciou melhora significativa para os desfechos co-primários de redução da HbA1c e benefício clínico múltiplo em comparação com placebo. O benefício clínico múltiplo foi definido como a proporção de pacientes com uma queda absoluta da linha de base de 0,5% na HbA1c, queda relativa da linha de base de pelo menos 3% do peso corpóreo total, e uma queda absoluta de linha de base de pelo menos 3 mm Hg na pressão arterial sistólica quando sentado (Tabela 8). Reduções significativas no peso corpóreo total e pressão arterial sistólica quando sentado também foram observados em pacientes tratados com 10 mg de dapagliflozina em comparação com placebo.

Em uma análise separada dos pacientes tratados com metformina em monoterapia (com ou sem insulina) nestes dois estudos, melhorias semelhantes na HbA1c e redução percentual do peso foram observadas na população total do estudo para os pacientes tratados com 10 mg de dapagliflozina mais metformina em monoterapia em comparação com placebo mais metformina em monoterapia na semana 24. A redução média na pressão sanguínea sistólica foi observada para pacientes sentados, sendo consistente com o observado no estudo da população total de pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg mais metformina isoladamente, em comparação com placebo mais metformina isoladamente na semana 24 no Estudo 1, mas não no Estudo 2.

Na semana 52 e semana 104 para Estudo 1, a variação da média ajustada para a HbA1c, da pressão arterial sistólica quando sentado, e alteração percentual ajustada a partir da linha de base para peso corporal foram -0,44% e -0,41%, -3.40 mmHg e -2.64 mmHg, e -2,89% e -3,53%, respectivamente, para os pacientes tratados com 10 mg de dapagliflozina mais o tratamento habitual com base na análise das medidas repetidas longitudinais. Os valores correspondentes para os pacientes tratados com placebo mais tratamento usual foram 0,22% e 0,50%, 0,18 mmHg e 1,54 mmHg, e -0,29% e -0,02%. Nas semanas 52 e 104, o percentual do benefício clínico múltiplo ainda foi maior no grupo da dapagliflozina 10 mg (6,6% e 3,8%) do que no grupo do placebo (0,7% e 0,5%).

Nas semanas 24, 52 e 104 para o Estudo 1, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado para HbA1c da linha de base) foi maior no grupo tratado com placebo mais tratamento habitual (24,0%, 51,8%, e 57,3%, respectivamente) do que no grupo dapagliflozina 10 mg mais tratamento habitual (7,9%, 24,6%, e 31,8%, respectivamente).

Na semana 52 e na semana 104 para Estudo 2, a média ajustada da variação da linha de base da HbA1c, pressão arterial sistólica quando sentado, e a alteração percentual ajustada a partir da linha de base para peso corporal foram -0,47% e -0,37%, -3.56 mmHg e -1.96 e mmHg, e -3,20% e -3,51%, respectivamente, para os pacientes tratados com 10 mg de dapagliflozina mais o tratamento habitual, baseados na análise longitudinal de medidas repetidas. Os valores correspondentes para os pacientes tratados com placebo mais tratamento usual foram 0,03% e -0,18%, -0.91 mmHg e -0.37 e mmHg, e -1,12% e -0.65%. Na semana 52 e semana 104, o percentual de benefício clínico múltiplo ainda foi maior no grupo tratado com dapagliflozina 10 mg (10,6% e 4,2%) do que no grupo tratado com placebo (3,1% e 1,1%).

Na semana 24, semana 52 e semana 104 para Estudo 2, a proporção de pacientes resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado para HbA1c da linha de base) foi maior no grupo com placebo mais tratamento habitual (22,3%, 43,6%, e 50,5%, respectivamente) do que no grupo com dapagliflozina 10 mg mais tratamento habitual (7,6%, 18,7%, e 27,5%, respectivamente).

Tabela 10. Resultados na semana 24 (LOCF *) em dois estudos controlados por placebo comparando dapagliflozina e placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

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

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

	Estudo 1		Estudo 2	
Parâmetro de Eficácia	Dapagliflozina 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	Dapagliflozina 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 [†]	N=459 [†]	N=480 [†]	N=482 [†]
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada [‡])	-2,99	-1,03	-2,70	0,32
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-1,95 [¶] (-3,56; -0,34)		-3,02 [¶] (-4,59; -1,46)	
Alteração na pressão arterial sistólica em posição sentada do basal (mmHg) na semana 8 em pacientes com pressão arterial sistólica basal \geq 130 mmHg (média ajustada [‡])	-	-	-5,33 [¶]	-1,89

* LOCF: última observação levada adiante.

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

[‡] Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

[§] valor de $p < 0,0001$.

[¶] valor de $p < 0,05$.

Na semana 24, os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg nas faixas etárias pré-definidas (<65 e \geq 65 anos de idade) também apresentaram melhoras significativas nos parâmetros co-primários de HbA1c e benefício clínico múltiplo em comparação com placebo em ambos os estudos. Uma redução significativa no peso corporal total também foi vista em ambos os grupos de idade, bem como redução significativa da pressão arterial sistólica quando sentados em pacientes <65 anos tratados com 10 mg de dapagliflozina em comparação com placebo na semana 24. Estes efeitos foram mantidos na semana 52 e semana 104. O perfil de segurança da dapagliflozina nestes estudos foi consistente com o da dapagliflozina na população do estudo clínico ao longo de 104 semanas de tratamento (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Uso em pacientes com diabetes tipo 2 e comprometimento renal

Dapagliflozina

Pacientes com insuficiência renal leve (TFGe ≥ 60 a < 90 mL / min / $1,73$ m²)

No programa de ensaios clínicos, mais de 3000 pacientes com insuficiência renal leve foram tratados com dapagliflozina. A eficácia foi avaliada num pool de análise de 9 estudos clínicos da dapagliflozina, consistindo em 2226 pacientes com insuficiência renal leve. A alteração média da HbA1c em relação ao baseline e corrigida por placebo em 24 semanas foi de $-1,03\%$ e $-0,54\%$, respetivamente, para dapagliflozina 10 mg (n = 562). O perfil de segurança em pacientes com insuficiência renal leve é semelhante ao da população em geral.

Pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL / min / $1,73$ m²)

A eficácia glicêmica e segurança da dapagliflozina foram avaliadas em dois estudos específicos de pacientes com insuficiência renal moderada e em duas análises de subgrupos de estudos clínicos agrupados.

Um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, um total de 321 pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e TFGe ≥ 45 a < 60 mL / min / $1,73$ m² (estágio 3A com insuficiência renal moderada), com controle glicêmico inadequado em atual regime de tratamento, foram tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo. Na semana 24, a dapagliflozina 10 mg (n = 159) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, glicemia de jejum (GJ), Peso Corporal e PAS em comparação com o placebo (n = 161) (Tabela 11). A alteração média em relação ao basal na HbA1c e na alteração média corrigida por placebo da HbA1c foi de $-0,37\%$ e $-0,34\%$, respetivamente. A alteração média em relação ao basal na GJ e na média da GJ corrigida por placebo foi de $-21,46$ mg / dL e $-16,59$ mg / dL, respetivamente. A redução média do peso corporal (percentual) e a redução do peso corporal médio corrigido por placebo foi de $-3,42\%$ e $-1,43\%$, respetivamente. A redução média da pressão arterial sistólica (PAS) sentada e da redução média da PAS corrigida por placebo foi de $-4,8$ mmHg e $-3,1$ mmHg, respetivamente.

Tabela 11: Resultados da Semana 24 de Estudo Controlado por Placebo do Tratamento com Dapagliflozina em Pacientes com DM2 e Insuficiência Renal Moderada (Classe 3A, TFGe ≥ 45 a ≤ 60 mL / min / $1,73$ m²)

Parâmetro de Eficácia	dapagliflozina 10 mg	Placebo N= 161
HbA1c (%)		
Basal (média)	8,35	8,03
Alteração em relação ao basal (média ajustada*)	-0,37 [§]	-0,03
Diferença em relação ao placebo (média ajustada*) (95% IC)	-0,34 [§] (-0,53, -0,15)	
GJ (mg/dL)		
Basal (média)	183,04	173,28
Alteração em relação ao basal (média ajustada*)	-21,46 [§]	-4,87
Diferença em relação ao placebo (média ajustada*) (95% IC)	-16,59 [§] (-26,73, -6,45)	
Peso corporal (porcentagem)		
Basal (média)	92,51	88,30
Alteração em relação ao basal (média ajustada*)	-3,42 [§]	-2,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada*) (95% IC)	-1,43 [§] (-2,15, -0,69)	
Pressão Arterial Sistêmica na posição sentada (mmHg)		
Basal (média)	135,7	135,0
Alteração em relação ao basal (média ajustada [§])	-4,8 [¶]	-1,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [§]) (95% de IC)	-3,1 [¶] (-6,3, 0,0)	

* Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor de referência

§ valor de p <0,001

¶ valor de p <0,05

O perfil de segurança da dapagliflozina no estudo foi consistente com o da população geral de pacientes com diabetes tipo 2. A TFGe média diminuiu durante o período inicial de tratamento no grupo dapagliflozina e subsequentemente permaneceu estável durante o período de tratamento de 24 semanas (dapagliflozina: -3,39 mL / min / $1,73$ m² e placebo: -0,90 mL / min / $1,73$ m²). Na 3ª semana após o término da utilização da dapagliflozina, a alteração média da TFGe em relação ao basal no grupo

dapagliflozina foi semelhante à alteração média no grupo placebo (dapagliflozina: 0,57 mL / min / 1,73 m² e placebo: -0,04 mL / min / 1,73 m²).

A eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em um pool de análises de 9 estudos clínicos (366 pacientes, 87% com TFG_e ≥45 a <60 mL / min / 1,73 m²); esse grupo não incluiu os dois estudos dedicados à pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada. A alteração média da HbA1c em relação ao basal e a alteração média da HbA1c corrigida por placebo em 24 semanas foi de -0,87% e -0,39%, respectivamente, para dapagliflozina 10 mg (n = 85).

A segurança em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em um pool de análises de 12 estudos clínicos (384 pacientes, 88% com TFG_e ≥45 a <60 mL / min / 1,73 m²); este grupo não incluiu os dois estudos dedicados à pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada. Na semana 24, a segurança foi semelhante à observada no programa de estudos clínicos, exceto por uma proporção maior de pacientes que relataram pelo menos um evento relacionado a insuficiência ou falência renal (7,9% dapagliflozina 10 mg versus 5,6% placebo). Desses eventos, o aumento da creatinina sérica foi o mais relatado (6,7% dapagliflozina 10 mg versus 2,8% placebo). Alterações no hormônio da paratireóide (PTH) e fósforo sérico observados com dapagliflozina no programa estudos clínicos também foram observados na análise combinada. No pool de estudos de segurança de curto prazo e de longo prazo, de até 102 semanas, o perfil de segurança permaneceu similar.

A eficácia e segurança da dapagliflozina também foi avaliada em um estudo de 252 pacientes diabéticos com TFG_e ≥ 30 a <60 mL / min / 1,73 m² (subgrupo de insuficiência renal moderada estágios 3A e 3B). O tratamento com dapagliflozina não mostrou uma alteração significativa da HbA1c corrigida por placebo na população total do estudo (estágios 3A e 3B combinados) em 24 semanas. Em uma análise adicional dos pacientes estágio 3A, a dapagliflozina 10 mg (n = 32) proporcionou uma alteração média da HbA1c corrigida por placebo em 24 semanas de -0,33%. Na semana 52, a dapagliflozina foi associada a alterações na TFG_e média em relação ao basal (dapagliflozina 10 mg -4,46 mL / min / 1,73 m² e placebo -2,58 mL / min / 1,73 m²). Na semana 104, essas alterações persistiram (TFG_e: dapagliflozina 10 mg -3,50 mL / min / 1,73 m² e placebo -2,38 mL / min / 1,73 m²). Com dapagliflozina 10 mg, esta redução da TFG_e foi evidente na semana 1 e permaneceu estável até a semana 104, enquanto os pacientes tratados com placebo tiveram um declínio lento e progressivo até a semana 52, estabilizando na semana 104. Na 52^a semana até a 104^a semana, houve maior aumento dos níveis séricos de PTH e fósforo observado neste estudo com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo, onde os valores iniciais desses marcadores foram maiores. Elevações de potássio ≥ 6 mEq / L foram mais comuns em pacientes tratados com placebo (12,0%) do que aqueles tratados com dapagliflozina 5 mg e 10 mg (4,8% para ambos os grupos) durante o período cumulativo de tratamento de 104 semanas. A

proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento por aumento dos níveis séricos de potássio, em relação ao basal, foi maior no grupo placebo (14,3%) do que nos grupos dapagliflozina (6,9% e 6,7% para os grupos de 5 mg e 10 mg, respectivamente). No total, houve 13 pacientes com um evento adverso de fratura óssea relatado neste estudo até a semana 104, dos quais 8 ocorreram no grupo dapagliflozina 10 mg, 5 ocorreram no grupo dapagliflozina 5 mg e nenhum ocorreu no grupo placebo. Oito (8) destas 13 fraturas foram em pacientes que tinham TFG_e 30 a 45 mL / min / 1,73 m² e 10 das 13 fraturas foram relatadas nas primeiras 52 semanas. Não houve um padrão em relação ao local da fratura. Nenhum desequilíbrio de fraturas ósseas foi observado na análise de segurança do pool de dados de 12 estudos e nenhuma fratura óssea foi relatada no estudo dedicado a pacientes com TFG_e ≥45 a <60 mL / min / 1,73 m² (DRC 3A).

Uso em pacientes idosos com diabetes

dapagliflozina

Um total de 2403 (26%) dos 9339 pacientes tratados tinham 65 anos ou mais e 327 (3,5%) tinham 75 anos ou mais em um conjunto de 21 estudos duplo-cegos, controlados, de segurança clínica e eficácia da dapagliflozina avaliando a segurança e eficácia da dapagliflozina na melhora do controle glicêmico, como monoterapia ou em combinação com outras terapias antidiabéticas. Após o controle do nível de função renal (TFG_e), não há evidências conclusivas que sugiram que a idade é um fator independente que afeta a eficácia. No geral, a proporção de pacientes que relataram eventos adversos foi consistente entre os ≥65 e <65 anos de idade.

cloridrato de metformina

Estudos clínicos controlados da metformina não incluíram um número suficiente de pacientes idosos para determinar se eles respondem de forma diferente do que os pacientes mais jovens, embora a experiência clínica relatada não tenha identificado diferença nas respostas entre pacientes idosos e jovens.

REFERÊNCIAS

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. September 1998; 352 (9131): pp. 854-865.

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

Study D1693C00001 Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, or Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. Doc ID-003629953

Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P, on behalf of the DERIVE Study Investigators. 2018. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (Chronic Kidney Disease Stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun 11. DOI: 10.1111/dom.13413

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Descrição

Os comprimidos de XIGDUO XR contêm dois medicamentos anti-hiperglicemiantes utilizados no tratamento da diabetes tipo 2: dapagliflozina e cloridrato de metformina.

dapagliflozina

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

cloridrato de metformina

O cloridrato de metformina é uma biguanida com efeitos hipoglicemiantes.

Mecanismo de Ação

XIGDUO XR combina dois agentes anti-hiperglicemiantes com mecanismos de ação complementares para melhorar tanto a glicemia de jejum (GJ) quanto a glicemia pós-prandial (GPP) em pacientes com diabetes tipo 2: dapagliflozina, um inibidor do SGLT2, e cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

dapagliflozina

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador de sódio glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 ao reduzir a reabsorção da glicose renal levando à excreção urinária do excesso de glicose (glicosúria). A dapagliflozina é disponível para uso oral e requer administração uma vez ao dia.

O SGLT2 se expressa seletivamente no rim sem expressão detectada em mais de 70 outros tecidos incluindo o fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. SGLT2 é o transportador predominante responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta à circulação. Apesar da presença da hiperglicemia na diabetes melito tipo 2, a reabsorção da glicose filtrada continua. A dapagliflozina reduz o transporte tubular máximo de glicose para 55% e reduz a reabsorção renal de glicose tanto da glicose da urina quanto dos níveis de glicose plasmática. A dapagliflozina melhora tanto os níveis da glicemia de jejum quanto da glicemia pós-prandial através da redução da reabsorção renal de glicose levando à excreção urinária do excesso de glicose. Esta excreção da glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, é contínua ao longo do intervalo de administração de 24 horas, e se mantém durante o tratamento. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular (TFG). Portanto, em voluntários saudáveis com glicose sanguínea normal e/ou baixa TFG, a dapagliflozina tem uma baixa propensão a causar hipoglicemia, pois a quantidade de glicose filtrada é pequena e pode ser reabsorvida pelos transportadores SGLT1 e SGLT2 desbloqueados. A dapagliflozina não prejudica a produção endógena normal de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção da insulina e da ação da insulina. Ao longo do tempo, a melhora na função da célula beta (HOMA-2) foi observada nos estudos clínicos com dapagliflozina.

A excreção urinária de glicose (glicosúria) induzida pela dapagliflozina está associada com perda calórica e redução no peso. A maior parte da redução no peso foi por perda de gordura corporal, incluindo a gordura visceral em detrimento da perda de tecido magro ou volume, como demonstrado por absorptometria de raio-x de dupla energia (DXA) e imagem por ressonância magnética. A inibição do cotransportador de glicose e sódio pela dapagliflozina também está associado à diurese leve e natriurese temporária.

A dapagliflozina não inibe outros transportadores de glicose importantes para o transporte de glicose nos tecidos periféricos e é mais de 1400 vezes mais seletivo para o SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino, responsável pela absorção da glicose.

cloridrato de metformina

A metformina é um agente anti-hiperglicemiante que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo tanto a glicose basal quanto a pós-prandial. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção intestinal de glicose e melhora a sensibilidade à insulina através do aumento da captação e utilização periférica de glicose. Diferente das sulfonilureias, a metformina não produz hipoglicemia em sujeitos com diabetes tipo 2 ou normais (exceto em circunstâncias especiais, vide seção **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**) e não causa hiperinsulinemia. Com a terapia com metformina, a secreção de insulina se mantém inalterada, enquanto os níveis de insulina em jejum e a resposta à insulina no plasma ao longo do dia pode realmente diminuir.

Farmacodinâmica

Geral

dapagliflozina

Em voluntários sadios e em pacientes com diabetes melittus tipo 2 foi observado aumento na quantidade da glicose excretada na urina após a administração de dapagliflozina (Figura 11). Aproximadamente 70 g de glicose foi excretada na urina por dia (correspondendo a 280 kcal/dia) em uma dose de dapagliflozina de 10 mg/dia em pacientes com diabetes melittus tipo 2 durante 12 semanas. Esta taxa de eliminação de glicose se aproximou da excreção máxima de glicose observada com a dose de 20 mg/dia de dapagliflozina. Evidência de excreção de glicose sustentada foi observada nos pacientes com diabetes melittus tipo 2 que receberam dapagliflozina 10 mg/dia até por 2 anos.

Esta excreção urinária de glicose com a dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e aumentos no volume urinário. Os aumentos no volume de urina nos pacientes com diabetes melito tipo 2 tratados com dapagliflozina 10 mg foram sustentados em 12 semanas e a quantidade foi de aproximadamente 375 mL/dia. O aumento no volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio que não foi associada a alterações nas concentrações séricas de sódio.

Interação com o alimento

A administração de XIGDUO XR em voluntários saudáveis após uma refeição padrão comparado com o estado de jejum resultou no mesmo grau de exposição tanto para dapagliflozina quanto para metformina XR. Comparado ao estado de jejum, a refeição padrão resultou em uma redução de 35% e um atraso de 1 a 2 horas no pico das concentrações plasmáticas da dapagliflozina. Este efeito da alimentação não é considerado clinicamente significativo.

Absorção

dapagliflozina

A dapagliflozina é rapidamente e bem absorvida após a administração oral e pode ser administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) da dapagliflozina foram normalmente atingidas no prazo de 2 horas após a administração em jejum. Os valores de C_{max} e AUC aumentaram proporcionalmente com o incremento na dose da dapagliflozina. A biodisponibilidade oral absoluta de dapagliflozina após a administração de uma dose de 10 mg é de 78%.

cloridrato de metformina

Após uma dose oral única de metformina de liberação prolongada, C_{max} foi atingida com um valor mediano de 7 horas e uma faixa de 4 a 8 horas. No estado de equilíbrio, AUC e C_{max} são menos que proporcionais à dose para metformina de liberação prolongada dentro da faixa de 500 a 2000 mg administrada uma vez ao dia. Os níveis do pico plasmático são aproximadamente 0,6; 1,1; 1,4 e 1,8 $\mu\text{g/mL}$ para as doses de 500, 1000, 1500, e 2000 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Distribuição

dapagliflozina

Aproximadamente 91% da dapagliflozina é ligada à proteína. A ligação à proteína não foi alterada em diversos estados de doença (por exemplo, insuficiência renal ou hepática).

cloridrato de metformina

Estudos de distribuição com a metformina de liberação prolongada não foram realizados; no entanto, o volume de distribuição aparente (V/F) da metformina após doses orais únicas de 850 mg da metformina de liberação imediata foi em média de 654 ± 358 L. A metformina se liga de forma insignificante às proteínas do plasma, diferente das sulfonilureias, que se ligam às proteínas em mais de 90%. As divisões da metformina nos eritrócitos ocorrem mais provavelmente em função do tempo.

Metabolismo

dapagliflozina

A dapagliflozina é um glicosídeo ligado ao C, significando que o componente aglicona está ligado à glicose por uma ponte carbono-carbono, conferindo assim estabilidade contra as enzimas glicosidases. A média da meia-vida terminal no plasma ($t_{1/2}$) para dapagliflozina foi de 12,9 horas após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg a voluntários saudáveis. A dapagliflozina é amplamente metabolizada principalmente para gerar a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo, que é um metabólito inativo. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo foi responsável por 61% de uma dose de 50 mg de [14C]-dapagliflozina e foi o componente relacionado ao medicamento predominante no plasma humano, representando 42% (com base na AUC[0-12 h]) da radioatividade plasmática total, semelhante a contribuição de 39% pelo composto original. Com base na AUC, nenhum outro metabólito foi responsável por >5% da radioatividade total no plasma. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo ou outros metabólitos não contribuem para os efeitos de redução da glicose. A formação da dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rins, e o metabolismo mediado pela CYP foi uma via secundária de depuração em humanos.

cloridrato de metformina

Estudos de dose única intravenosa em voluntários normais demonstram que a metformina é excretada inalterada na urina e não sofre metabolismo hepático (nenhum metabólito foi identificado em humanos) ou excreção biliar.

Estudos do metabolismo com os comprimidos de liberação prolongada da metformina não foram realizados.

Eliminação

dapagliflozina

A dapagliflozina e os metabólitos relacionados são eliminados principalmente através da excreção urinária, dos quais menos de 2% é dapagliflozina inalterada. Após a administração da dose de 50 mg de [14C]-dapagliflozina, 96% foi recuperado, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose foi excretada como princípio ativo original.

cloridrato de metformina

A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior que a depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular é a principal via de eliminação da metformina. Após administração oral, aproximadamente 90% do fármaco absorvido é eliminado através da via renal nas primeiras 24 horas, com uma meia-vida de eliminação do plasma de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa de eritrócito pode ser um compartimento de distribuição.

Populações Específicas

Insuficiência renal

dapagliflozina

Para as recomendações de administração em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, consulte a seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**. No estado de equilíbrio (dapagliflozina na dose de 20 mg uma vez ao dia durante 7 dias), os pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve, moderada ou grave (conforme determinado pela depuração de iohexol) apresentaram exposições sistêmicas médias da dapagliflozina que foram 32%, 60% e 87% maiores, respectivamente, que aquelas de pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal. Na dose de 20 mg de dapagliflozina uma vez ao dia, exposição sistêmica mais elevada a dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal não resultaram em maior depuração renal de glicose correspondente ou maior excreção de glicose nas 24 horas. A depuração renal de glicose e a excreção de glicose nas 24 horas foram menores nos pacientes com insuficiência renal moderada ou grave quando comparado aos pacientes com função renal normal e insuficiência renal leve. A excreção urinária de glicose nas 24 horas, no estado de equilíbrio, foi altamente dependente da função renal e 85, 52, 18, e 11 g de glicose/dia foi excretada pelos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e função renal normal, ou insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Não houve diferenças na ligação da

dapagliflozina às proteínas entre os grupos de insuficiência renal ou em comparação aos voluntários saudáveis. O impacto da hemodiálise sobre a exposição à dapagliflozina não é conhecido.

cloridrato de metformina

Nos pacientes com insuficiência renal a meia-vida da metformina no plasma e sangue é prolongada em proporção à diminuição da função renal.

Insuficiência Hepática

dapagliflozina

Para as recomendações de dose em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, consulte a seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**. Foi realizado um estudo de farmacologia clínica com dose única (10 mg) de dapagliflozina em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (classe A, B e C de Child-Pugh, respectivamente) e controles saudáveis pareados para comparar as características farmacocinéticas da dapagliflozina entre essas populações. Não houve diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre os grupos com insuficiência hepática ou em comparação aos voluntários saudáveis. Nos pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, a média da C_{max} e AUC da dapagliflozina foi até 12% e 36% maior, respectivamente, comparado aos voluntários controle saudáveis correspondentes. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas e nenhum ajuste de dose a partir da dose habitual proposta de 10 mg uma vez ao dia, para dapagliflozina foi proposto para essas populações. Nos pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), a média da C_{max} e AUC da dapagliflozina foram até 40% e 67% maiores que a dos controles saudáveis correspondentes, respectivamente. Não é necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência hepática grave. No entanto, o risco-benefício para o uso da dapagliflozina em pacientes com insuficiência hepática grave deve ser avaliado individualmente, pois a segurança e eficácia da dapagliflozina não foram especificamente estudadas nesta população.

cloridrato de metformina

Nenhum estudo de farmacocinética da metformina foi realizado em pacientes com insuficiência hepática.

Idosos

dapagliflozina

Não são recomendados ajustes de dose de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia com base na idade. O efeito da idade (jovem: ≥ 18 a < 40 anos [n=105] e idosos: ≥ 65 anos [n=224]) foi avaliado como uma covariável em um modelo de farmacocinética na população e comparado a pacientes com ≥ 40 a < 65 anos usando dados de voluntários sadios e nos estudos com pacientes). A exposição sistêmica média à dapagliflozina (AUC) em pacientes jovens foi estimada como sendo 10,4% menor que no grupo de referência (IC de 90%: 87,9, 92,2%) e 25% maior em pacientes idosos comparado ao grupo de referência (IC de 90%: 123, 129%). Essas diferenças na exposição sistêmica foram consideradas como não clinicamente significativas.

cloridrato de metformina

Dados limitados de estudos controlados da farmacocinética de metformina em voluntários idosos sadios sugerem que a depuração plasmática total da metformina é diminuída, a meia-vida é prolongada, e a C_{max} é aumentada, comparado a voluntários jovens sadios. A partir destes dados, parece que a alteração na farmacocinética da metformina com o envelhecimento ocorre principalmente por uma alteração na função renal.

Pediatria e adolescência

dapagliflozina

A farmacocinética na população pediátrica e adolescente não foi estudada.

cloridrato de metformina

Após administração de uma dose oral única de metformina em comprimido de 500 mg com a refeição, a média geométrica da C_{max} e AUC da metformina diferiu menos que 5% entre pacientes pediátricos com diabetes tipo 2 (12-16 anos de idade) e adultos sadios pareados por gênero e peso (20-45 anos de idade), todos com função renal normal.

Gênero

dapagliflozina

Não são recomendados ajustes na dose de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, com base no gênero. O gênero foi avaliado como uma covariável em um modelo de farmacocinética na população usando dados de voluntários sadios e estudos em pacientes. A média da AUC_{ss} de dapagliflozina em mulheres (n=619) foi estimada como sendo 22% maior que em homens (n=634), (IC 90%: 117,124).

cloridrato de metformina

Os parâmetros farmacocinéticos da metformina não diferiram significativamente entre voluntários normais e pacientes com diabetes tipo 2 quando analisados de acordo com o gênero (homens=19, mulheres=16). Da mesma forma, nos estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico da metformina foi comparável nos homens e mulheres.

Raça

dapagliflozina

Não são recomendados ajustes na dose de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia com base na raça. A raça (branca, negra ou asiática) foi avaliada como uma covariável em um modelo de farmacocinética na população usando dados de voluntários sadios e estudos em pacientes. As diferenças nas exposições sistêmicas entre essas raças foram pequenas. Comparado aos brancos (n=1.147), os pacientes asiáticos (n=47) não apresentaram diferenças nas exposições sistêmicas médias estimadas à dapagliflozina (IC de 90% faixa 3,7% menor, 1% maior). Comparado aos brancos, os pacientes negros (n=43) apresentaram exposições sistêmicas médias estimadas 4,9% menores à dapagliflozina [IC 90%, faixa 7,7% menor; 3,7% maior).

cloridrato de metformina

Nenhum estudo dos parâmetros farmacocinéticos da metformina de acordo com a raça foi realizado. Nos estudos clínicos controlados de metformina em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico foi comparável em brancos (n=249), negros (n=51), e hispânicos (n=24).

Peso Corporal

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

Em uma análise da farmacocinética na população usando dados de voluntários sadios e estudos em pacientes, as exposições sistêmicas em pacientes com peso corporal elevado (≥ 120 kg, n=91) foram estimadas como sendo 78,3% (IC 90%: 78,2; 83,2%) daquelas de sujeitos de referência com peso corporal entre 75 e 100 kg. Esta diferença é considerada pequena, portanto, nenhum ajuste de dose a partir da dose proposta de 10 mg de dapagliflozina, uma vez ao dia, em pacientes com diabetes melittus tipo 2 com peso corporal elevado (≥ 120 kg) é recomendado.

Indivíduos com peso corporal baixo (<50 kg) não foram bem representados nos estudos de voluntários sadios e pacientes usados na análise da farmacocinética na população. Desta forma, as exposições sistêmicas à dapagliflozina foram simuladas com um grande número de pacientes. As exposições sistêmicas médias simuladas de dapagliflozina em pacientes com baixo peso corporal foram estimadas como sendo 29% maior que nos indivíduos com peso corporal de referência. Esta diferença é considerada como sendo pequena, e com base nesses achados, nenhum ajuste na dose a partir da dose proposta de 10 mg de dapagliflozina, uma vez ao dia, em pacientes com diabetes melittus tipo 2 com baixo peso corporal (<50 kg) é recomendado.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

dapagliflozina

A dapagliflozina não induziu tumores em camundongos ou ratos em qualquer das doses avaliadas nos estudos de carcinogenicidade de dois anos. As doses orais nos camundongos consistiram de 5, 15, e 40 mg/kg/dia nos machos e 2, 10, e 20 mg/kg/dia nas fêmeas, e as doses orais nos ratos foram de 0,5; 2 e 10 mg/kg/dia para machos e fêmeas. As maiores doses avaliadas nos camundongos foram equivalentes à AUC de exposições múltiplas de aproximadamente $72\times$ (machos) e $105\times$ (fêmeas) a AUC humana na MRHD de 10 mg/dia. Nos ratos, as exposições da AUC foram aproximadamente $131\times$ (machos) e $186\times$ (fêmeas) a AUC humana na MRHD.

A dapagliflozina foi negativa no ensaio de mutagenicidade de Ames e foi positiva em um ensaio de clastogenicidade in vitro, mas somente na presença de ativação de S9 e em concentrações ≥ 100 $\mu\text{g/mL}$. Cabe ressaltar que a dapagliflozina foi negativa para clastogenicidade in vivo em uma série de estudos que avaliou os micronúcleos ou reparação do DNA nos ratos em exposições múltiplas $>2100\times$ a exposição humana na MRHD. Esses estudos, junto com a ausência de achados tumorais nos estudos de

carcinogenicidade no rato e camundongo, sustentam que a dapagliflozina não representa um risco genotóxico para humanos.

Alterações na transcrição de genes relacionadas à dapagliflozina foram avaliadas no rim, fígado, tecido adiposo, e músculo esquelético de ratos Zucker Diabetic Fatty (ZDF) tratados diariamente, durante 5 semanas, com dapagliflozina. Esses órgãos foram selecionados especificamente uma vez que representam órgãos alvo no tratamento do diabetes. Não houve nenhuma evidência de que a dapagliflozina provocou alterações na transcrição de genes preditivos de promotores de tumores.

A dapagliflozina e seu principal metabólito humano (3-O-glucuronido) não aumentou o crescimento in vitro de seis linhas celulares de carcinomas humanos de células transicionais (TCC) de bexiga urinária em concentrações $\geq 100 \times C_{\max}$ humana no MRHD. Em um estudo com ratos com xenoinxertos, a dapagliflozina administrada diariamente para ratos nus masculinos e femininos implantados com tumores TCC humano não aumentou significativamente o tamanho dos tumores em exposições de até $75 \times$ e de até $0,9 \times$ de exposição clínica no MRHD para dapagliflozina e seu metabólito 3-O-glicuronídeo, respectivamente. Estes estudos fornecem evidências de que a dapagliflozina e seu metabólito primário humano não aumenta o crescimento do tumor de bexiga.

Em um estudo de fenotipagem de 15 meses, não houve evidência de qualquer diferença na sobrevivência, no peso corporal, nos parâmetros de patologia clínica ou achados histopatológicos entre ratos SGLT2 KO e seu homólogo de tipo selvagem (WT). Camundongos SGLT2 KO tiveram glicosúria, ao contrário dos camundongos WT. Apesar de uma vida inteira de glicosúria, não houve nenhuma evidência de alteração da função renal ou mudanças proliferativas observadas nos rins ou bexiga urinária de camundongos SGLT2 KO. Estes dados sugerem fortemente que altos níveis de glicose urinária não provocam tumores do trato urinário ou aceleram a patologia do trato urinário relacionada com a idade.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário em ratos, doses de 15, 75, ou 300/210 mg/kg/dia de dapagliflozina foram administradas nos machos (a dose de 300 mg/kg/dia foi reduzida para 210 mg/kg/dia depois de 4 dias); e as doses de 3, 15, ou 75 mg/kg/dia foram administradas às fêmeas. A dapagliflozina não teve efeitos no acasalamento, fertilidade, ou desenvolvimento embrionário inicial nos machos ou fêmeas tratadas em qualquer dose testada (em exposições múltiplas $\leq 1708 \times$ e $998 \times$ a MRHD em machos e fêmeas, respectivamente). No entanto, com a dose de 300/210 mg/kg/dia, os pesos da vesícula seminal e epidídimo estavam reduzidos; a motilidade do esperma e a contagem de espermatozoides estavam reduzidas; e havia números baixos de espermatozoides morfológicamente anormais.

cloridrato de metformina

Estudos de carcinogenicidade de longo prazo foram realizados em ratos (duração da administração de 104 semanas) e camundongos (duração da administração de 91 semanas) em doses de até e inclusive 900 mg/kg/dia e 1500 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são ambas, aproximadamente 4 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos de 2000 mg com base em comparações da área de superfície corporal. Nenhuma evidência de carcinogenicidade com metformina foi encontrada em camundongos machos ou fêmeas. Da mesma forma, não houve potencial tumorigênico observado com a metformina nos ratos machos. Houve, no entanto, uma incidência aumentada de pólipos uterinos estromais benignos nas ratas fêmeas tratadas com 900 mg/kg/dia.

Não houve evidência de um potencial mutagênico da metformina nos seguintes testes *in vitro*: teste de Ames (*S. typhimurium*), teste de mutação genética (células de linfoma de camundongo), ou testes de aberrações cromossômicas (linfócitos humanos). Os resultados no teste de micronúcleo de camundongo *in vivo* também foram negativos.

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afetada pela metformina quando administrada em doses tão altas quanto 600 mg/kg/dia, que é aproximadamente 3 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos com base nas comparações da área de superfície corporal.

Teratogenicidade e prejuízo do desenvolvimento inicial

dapagliflozina

A administração direta da dapagliflozina a ratos jovens em desmame, e exposição indireta durante a fase final da gestação e lactação (períodos de tempo correspondendo ao segundo e terceiro trimestres da gravidez em relação à maturação renal em humanos), está cada uma delas associada com maior incidência e/ou gravidade de dilatações da pelve renal e tubular na prole.

Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, quando a dapagliflozina foi administrada diretamente a ratos jovens desde o dia pós-natal (PND) 21 até PND 90 nas doses de 1, 15, ou 75 mg/kg/dia, dilatações da pelve renal e tubular foram relatadas em todos os níveis de dose; as exposições dos filhotes na menor dose testada foram $\geq 15\times$ a MRHD. Esses achados foram associados com aumentos relacionados à dose no peso do rim e aumento macroscópico do rim observados em todas as doses. As dilatações da pelve

renal e túbulos observados nos animais jovens não reverteram totalmente no prazo aproximado para o período de recuperação de um mês.

Em um estudo separado de desenvolvimento pré-natal e pós-natal, as ratas prenhes receberam a partir do dia 6 da gestação (GD) 6 até o PND 21 (também nas doses de 1, 15, ou 75 mg/kg/dia), e os filhotes foram indiretamente expostos in útero e durante a lactação (um estudo satélite foi conduzido para avaliar as exposições da dapagliflozina no leite e filhotes). Incidência ou gravidade maior da dilatação da pelve renal foi novamente observada em filhotes adultos de fêmeas tratadas, ainda que apenas na dose de 75 mg/kg/dia (as exposições materna e dos filhotes à dapagliflozina foram $1415\times$ e $137\times$, respectivamente, os valores humanos na MRHD). A toxicidade adicional no desenvolvimento foi limitada às reduções relacionadas à dose no peso corporal dos filhotes, e observadas apenas em doses ≥ 15 mg/kg/dia (associada a exposições da prole que são $\geq 29\times$ os valores humanos na MRHD). A toxicidade materna foi evidente apenas com 75 mg/kg/dia, e reduções limitada a transitórias no peso corporal e consumo de alimentos no início da dose. O nível sem efeito adverso (NOAEL) para toxicidade no desenvolvimento, 1 mg/kg/dia, foi associada com uma exposição sistêmica materna múltipla que é aproximadamente $19\times$ o valor humano na MRHD.

Nos estudos adicionais de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, dapagliflozina foi administrada por intervalos coincidentes com os principais períodos de organogênese em cada espécie. Não foram observadas toxicidades maternas ou no desenvolvimento nos coelhos em qualquer uma das doses testadas (20, 60, ou 180 mg/kg/dia); a dose de 180 mg/kg/dia é associada com uma exposição sistêmica múltipla de aproximadamente $1191\times$ a MRHD. Nos ratos, dapagliflozina não foi embriofetal nem teratogênico em doses até 75 mg/kg/dia ($1441\times$ a MRHD). Doses ≥ 150 mg/kg/dia ($\geq 2344\times$ os valores humanos na MRHD) foram associadas com ambas toxicidade maternal e no desenvolvimento. A toxicidade materna incluiu mortalidade, sinais clínicos adversos, e diminuições no peso corporal e consumo de alimentos. A toxicidade no desenvolvimento consistiu de maior letalidade embriofetal, maiores incidências de malformações fetais e alterações no esqueleto, e pesos corporais reduzidos nos fetos. As malformações incluíram uma baixa incidência de malformações dos grandes vasos, costelas fundidas e centros vertebrais, e duplicação do manúbrio e centro do esterno. As alterações foram principalmente ossificações reduzidas.

cloridrato de metformina

A metformina não foi teratogênica em ratos e coelhos em doses de até 600 mg/kg/dia. Isto representa uma exposição de cerca de 2 e 6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos de 2000 mg

com base nas comparações da superfície corporal para ratos e coelhos, respectivamente. A determinação das concentrações fetais demonstrou uma barreira placentária parcial para a metformina.

Toxicologia Animal

Um estudo de 3 meses em ratos foi realizado com a combinação de dapagliflozina e metformina. Nenhuma toxicidade foi observada na AUC das exposições 52 e 1,4 vezes a MRHD para dapagliflozina e metformina, respectivamente.

dapagliflozina

A maioria dos efeitos observados nos principais estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães foi considerada secundária aos aumentos mediados farmacologicamente na glicose urinária e incluiu reduções no peso corporal e/ou ganho de peso corporal, aumento do consumo de alimentos, e aumento nos volumes de urina devido à diurese osmótica. A dapagliflozina foi bem tolerada quando administrada por via oral a ratos por até 6 meses em doses de ≤ 25 mg/kg/dia ($\geq 346\times$ as exposições humanas na MRHD) e em cães por até 12 meses em doses de ≤ 120 mg/kg/dia ($\geq 3200\times$ as exposições humanas na MRHD). Ainda, os estudos de dose única com dapagliflozina indicaram que o metabólito dapagliflozina 3-O-glicuronídeo teria sido formado tanto nos estudos de toxicidade no rato quanto em cães em níveis de exposição (AUCs) que são maiores que, ou aproximadamente iguais, às exposições humanas antecipadas a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo após a administração de dapagliflozina na MRHD. Nos ratos, o aumento de osso trabecular e a mineralização tecidual (associada com aumentos no cálcio sérico) -os principais achados de toxicidade não clínica digna de nota - somente foi observado em múltiplos de alta exposição ($\geq 2100\times$ baseado nas exposições humanas na MRHD). Apesar de atingir múltiplos de exposição de $\geq 3200\times$ a exposição humana na MRHD, não ocorreram toxicidades limitadas pela dose ou em órgão alvo identificadas no estudo de 12 meses em cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

XIGDUO XR é contraindicado para pacientes com:

- Insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73m²)
- Acidose metabólica;
- História de alguma reação de hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Insuficiência hepática.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose Láctica

cloridrato de metformina

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas séria e potencialmente fatal na falta de tratamento imediato que pode ocorrer devido ao acúmulo da metformina. Os casos notificados de acidose láctica em pacientes tratados com metformina ocorreram principalmente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode ser reduzida evitando-se fatores de risco que podem predispor o quadro, como diabetes mal controlado, cetose, jejum prolongado, ingestão excessiva de álcool, insuficiência hepática, desidratação, quaisquer condições agudas associadas à hipóxia ou função renal impactante (ver item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda, tais como antihipertensivos, diuréticos e AINEs, devem ser iniciados com precaução em pacientes tratados com metformina (ver também secção 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Pacientes e / ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica. A acidose láctica é caracterizada por sintomas como dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia seguidas por coma. Os achados laboratoriais de diagnóstico são diminuição do pH sanguíneo, níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol / L e aumento do gap aniônico e da relação lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose láctica, o tratamento com XIGDUO XR deve ser descontinuado e o paciente deve ser hospitalizado imediatamente.

Uso em pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas

cloridrato de metformina

Em pacientes com doenças mitocondriais, conhecidas ou suspeitas, como a Síndrome da Encefalomiopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Semelhantes a Acidente Vascular Cerebral (AVC) – MELAS – e a Diabetes e Surdez Herdados Maternalmente (MIDD), o uso de metformina não é recomendado devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e complicações neurológicas, que podem levar ao agravamento da doença.

Caso ocorram sinais e sintomas sugestivos da síndrome MELAS ou MIDD após a administração de metformina, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, e uma avaliação diagnóstica imediata deve ser realizada.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

dapagliflozina

A eficácia hipoglicemiante da dapagliflozina depende da função renal, e é reduzida em pacientes com TFG_e <45 mL/min/1,73 m² (ver seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**)

cloridrato de metformina

A metformina é excretada pelos rins, e o risco de acúmulo de metformina e de acidose láctica aumenta com o grau de comprometimento da função renal (ver seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**); avalie a função renal antes do início do XIGDUO XR e depois periodicamente:

- Pelo menos anualmente
- Pelo menos duas a quatro vezes ao ano em pacientes cuja função renal apresente níveis de TFG_e que se aproximam de 45ml/min/1,73m² e em pacientes idosos.

Devido ao componente metformina, não é recomendado iniciar o tratamento com XIGDUO XR em pacientes com TFG_e < 45 ml/min /1,73 m².

A dose máxima de metformina em pacientes com TFG_e entre 30 e menor que 45 mL/min/1,73 m² é de 1.000 mg por dia.

Se durante o tratamento a TFG_e cair para níveis persistentemente abaixo de 45 mL/min/1,73 m², avalie o risco-benefício de continuar a terapia e o limite da dose máxima de XIGDUO XR a 10 mg/1000 mg por dia (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

XIGDUO XR é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG_e <30mL/min/1,73m²) (vide seção **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Condições agudas associadas à hipóxia ou à função renal

cloridrato de metformina

Colapso cardiovascular (choque) por qualquer causa, insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto do miocárdio e outras condições caracterizadas por hipoxemia têm sido associadas à acidose láctica e também podem causar azotemia pré-renal. Condições agudas, como desidratação, infecções graves e hipoperfusão têm potencial para alterar a função renal. Nestas situações, a metformina deve ser descontinuada.

Estudos radiológicos com materiais de contraste iodado intravascular

cloridrato de metformina

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode levar a uma diminuição aguda da função renal e tem sido associada à acidose láctica em pacientes tratados com metformina. XIGDUO XR deve ser temporariamente descontinuado antes ou no momento do procedimento, e não deve ser reinstituído até 48 horas após, e reinstituído apenas após a função renal ter sido reavaliada e considerada estável.

Procedimentos Cirúrgicos

cloridrato de metformina

O uso de XIGDUO XR deve ser temporariamente suspenso para qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores não associados à ingestão restrita de alimentos e líquidos) e não deve ser reiniciado até que a ingestão oral do paciente tenha sido retomada e a função renal tenha sido avaliada como estável.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

cloridrato de metformina

Considerando que a diminuição da função hepática tem sido associada a alguns casos de acidose láctica associada à metformina, XIGDUO XR não deve ser administrado a pacientes com evidência clínica ou laboratorial de doença hepática.

Ingestão excessiva de álcool

cloridrato de metformina

O álcool potencializa o efeito da metformina sobre o metabolismo do lactato. Pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool enquanto estiverem recebendo XIGDUO XR.

Cetoacidose

dapagliflozina

Houve relatos de cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 que tomam dapagliflozina e outros inibidores do SGLT2. XIGDUO XR não é indicado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

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

Os fatores de predisposição à cetoacidose incluem uma baixa reserva de função das células beta, resultante de insuficiência pancreática (por exemplo, diabetes tipo 1, histórico de pancreatite ou cirurgia pancreática), redução da dose de insulina, redução da ingestão calórica ou aumento das necessidades de insulina devido a infecções, doenças ou cirurgia e abuso de álcool. XIGDUO XR deve ser usado com precaução nestes pacientes.

Alteração no estado clínico de pacientes com diabetes tipo 2 previamente controlada

Um paciente com diabetes tipo 2 previamente bem controlada com XIGDUO XR que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doença clínicas (especialmente doenças vagas e mal definidas) deve ser avaliado imediatamente para evidência de cetoacidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir eletrólitos séricos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo (gasometria), níveis de lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer qualquer forma de acidose, XIGDUO XR deve ser interrompido imediatamente e outras medidas corretivas apropriadas devem ser iniciadas.

Diminuição/deficiência de vitamina B12

cloridrato de metformina

A metformina pode reduzir os níveis séricos de vitamina B12. O risco de baixos níveis de vitamina B12 aumenta com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento e/ou em pacientes com fatores de risco conhecidos por causar deficiência de vitamina B12. Em caso de suspeita de deficiência de vitamina B12 (como anemia ou neuropatia), os níveis séricos de vitamina B12 devem ser monitorados.

O monitoramento periódico de vitamina B12 pode ser necessário em pacientes com fatores de risco para deficiência de vitamina B12. A terapia com metformina deve ser continuada enquanto for tolerada e não contraindicada e tratamento corretivo adequado para deficiência de vitamina B12 fornecido de acordo com as diretrizes clínicas atuais.

Uso em Pacientes sob Risco de Depleção de Volume

dapagliflozina

Devido ao seu mecanismo de ação, a dapagliflozina induz a diurese osmótica, que pode levar a uma redução modesta da pressão arterial observada em estudos clínicos. Para pacientes sob risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de dapagliflozina de 5 mg uma vez ao dia pode ser apropriada como XIGDUO XR ou como componente individual. A interrupção temporária de XIGDUO XR deve ser considerada em pacientes que desenvolvem depleção de volume (vide seções **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Uso com Medicamentos Conhecidos por Causar Hipoglicemia

dapagliflozina

A insulina e secretagogos de insulina, como as sulfonilureias, causam hipoglicemia. Assim, uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia quando usado em combinação com dapagliflozina (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

metformina

A hipoglicemia não ocorre em pacientes que recebem apenas a metformina sob circunstâncias habituais de uso, mas pode ocorrer quando a ingestão calórica é insuficiente, quando o exercício extenuante não

é compensado por suplementação calórica, ou durante o uso concomitante com outros agentes hipoglicemiantes (como as sulfonilureias e a insulina) ou etanol. Pacientes idosos, debilitados, ou desnutridos, e aqueles com insuficiência adrenal ou da pituitária, ou intoxicação por álcool, são particularmente suscetíveis aos efeitos de hipoglicemia. A hipoglicemia pode ser de difícil reconhecimento em idosos e em pessoas que estão em uso de medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos.

Fasciíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier)

dapagliflozina

Casos raros, mas potencialmente fatais, de fasciíte necrosante ou gangrena de Fournier foram relatados no período pós-comercialização. Se ocorrerem sintomas como sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, acompanhados de febre e mal-estar, deve-se interromper imediatamente o uso do medicamento (ver seção Experiência pós-comercialização no item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem a orientação de um médico ou cirurgião-dentista.

XIGDUO XR não pode ser usado no segundo e terceiro trimestres da gravidez. No período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres da gravidez, em relação à maturação renal humana, a exposição materna à dapagliflozina nos estudos em ratas foi associada com maior incidência e/ou gravidade de dilatações da pelve renal e tubular nos filhotes (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Nos estudos convencionais de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, dapagliflozina foi administrada a intervalos coincidentes com o período do primeiro trimestre da organogênese não renal em humanos. Não foi observada toxicidade no desenvolvimento em coelhos em qualquer uma das doses testadas (1.191× a dose máxima recomendada em humanos [MRHD]). Nos ratos, dapagliflozina não foi embriofetal nem teratogênico (1.441× a MRHD) na falta de toxicidade materna.

A determinação das concentrações no feto demonstrou uma barreira placentária parcial à metformina.

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

Lactação

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

XIGDUO XR não deve ser usado por mulheres que estão amamentando.

Não foram conduzidos estudos em animais lactantes com os compostos combinados de XIGDUO XR. Nos estudos realizados com os componentes individuais, tanto dapagliflozina quanto metformina são excretados no leite de ratas lactantes.

A exposição direta e indireta de dapagliflozina a ratos jovens em desmame e durante o final da gravidez está cada uma delas associada com maior incidência e/ou gravidade de dilatações da pelve renal e tubular na prole, embora as consequências funcionais a longo prazo desses efeitos sejam desconhecidas. Esses períodos de exposição coincidem com uma janela crítica de maturação renal nos ratos. Como a maturação funcional dos rins em humanos continua nos primeiros 2 anos de vida, a dilatação da pelve renal e túbulos associada à dapagliflozina observada em ratos jovens poderia constituir um possível risco para a maturação renal humana durante os primeiros dois anos de vida. Adicionalmente, os efeitos negativos sobre o ganho de peso corporal associados com a exposição durante a lactação em ratos jovens em desmame sugerem que dapagliflozina deve ser evitada durante os primeiros dois anos de vida (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Não se sabe se a dapagliflozina ou a metformina são secretadas no leite humano.

Tumores malignos

Embora não se possa estabelecer uma relação de causalidade entre a utilização de dapagliflozina e os casos de câncer de bexiga, XIGDUO XR não deve ser utilizado em pacientes com câncer de bexiga ativo. E em pacientes com histórico de câncer de bexiga, deve-se avaliar a relação benefício (controle glicêmico) *versus* risco (risco de recorrência).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado.

Excipientes:

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

XIGDUO XR 5 mg/1000 mg e 10 mg/500 mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

XIGDUO XR 10 mg/1000 mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com dapagliflozina e metformina

A coadministração de doses múltiplas de dapagliflozina e metformina não alterou de modo significativo a farmacocinética da dapagliflozina ou da metformina em voluntários saudáveis.

Não foram realizados estudos formais de interação para XIGDUO XR com outros medicamentos. As definições a seguir refletem as informações disponíveis sobre as substâncias ativas individuais.

Interações Medicamentosas com dapagliflozina

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

Nos estudos *in vitro*, a dapagliflozina e a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo não inibiram a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, nem induziram a CYP1A2, 2B6 ou 3A4. Desta forma, não é esperado que a dapagliflozina altere a depuração metabólica dos medicamentos coadministrados que são metabolizados por essas enzimas, e não é esperado que os medicamentos que inibem ou induzem essas enzimas alterem a depuração metabólica da dapagliflozina. A dapagliflozina é um substrato fraco do transportador ativo da glicoproteína P (P-gp) e a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é um substrato do transportador ativo da OAT3. A dapagliflozina ou a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo não inibiu de forma significativa os transportadores ativos da P-gp, OCT2, OAT1 ou OAT3. No geral, é pouco provável que a dapagliflozina

afete a farmacocinética das medicações administradas simultaneamente que são substratos da P-gp, OCT2, OAT1 ou OAT3.

Efeito de outros Medicamentos sobre a dapagliflozina

Nos estudos de interação realizados em voluntários sadios, usando principalmente dose única, a farmacocinética da dapagliflozina não foi alterada pela metformina (um substrato da hOCT-1 e hOCT-2), pioglitazona (um substrato do CYP2C8 [principal] e CYP3A4 [secundário]), sitagliptina (um substrato da hOAT-3 e substrato da glicoproteína P), glimepirida (um substrato da CYP2C9), voglibose (um inibidor da α -glicosidase), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana ou sinvastatina (um substrato da CYP3A4). Portanto, não seria esperada uma interação significativa da dapagliflozina com outros substratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, gp-P, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e outro inibidor da α -glucosidase.

Após a coadministração da dapagliflozina com a rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de medicamentos) ou ácido mefenâmico (um inibidor da UGT1A9), foi observada uma diminuição de 22% e um aumento de 51%, respectivamente, na exposição sistêmica à dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glicose em 24 horas em qualquer dos casos.

A co-administração de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente o efeito farmacodinâmico da dapagliflozina de aumentar a excreção urinária de glicose em indivíduos saudáveis.

Efeito da dapagliflozina sobre Outros Medicamentos

O uso concomitante de dapagliflozina e lítio pode levar a uma redução nas concentrações séricas do lítio devido a um possível aumento da depuração urinária do lítio. A dose de lítio pode precisar ser ajustada.

Nos estudos de interação realizados em voluntários sadios, usando principalmente dose única, a dapagliflozina não alterou a farmacocinética da metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana, sinvastatina, digoxina (um substrato da gp-P) ou varfarina (S-varfarina é um substrato da CYP2C). Portanto, a dapagliflozina não é um inibidor clinicamente significativo da via de transporte de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp e metabolismo mediado por CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

A co-administração de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente as respostas farmacodinâmicas no estado estacionário (excreção urinária de sódio, volume urinário) da bumetanida em indivíduos saudáveis.

A dapagliflozina não afetou a atividade anticoagulante da varfarina, medida pelo tempo de protrombina (International Normalized Ratio [INR]).

Interações Medicamentosas entre o cloridrato de metformina e outras drogas

Medicamentos Catiônicos

Medicamentos catiônicos (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular teoricamente apresentam potencial para interação com a metformina ao competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Esta interação entre a metformina e a cimetidina oral tem sido observada em voluntários sadios normais nos estudos de interação medicamentosa metformina – cimetidina em dose única e dose múltipla, com um aumento de 60% no pico plasmático de metformina e concentrações no sangue total e um aumento de 40% na AUC da metformina no plasma e no sangue total. Não houve alteração na meia vida de eliminação no estudo de dose única. A metformina não teve efeito sobre a farmacocinética da cimetidina. Embora essas alterações permaneçam teóricas (com exceção da cimetidina), o monitoramento cuidadoso do paciente e o ajuste de dose da metformina e/ou do medicamento interferente são recomendados nos pacientes que estão tomando medicamentos catiônicos que são excretados pelo sistema secretor do túbulo proximal do rim.

glibenclamida

Em um estudo de interação de dose única em pacientes com diabetes tipo 2, a coadministração da metformina e glibenclamida não resultou em quaisquer alterações na farmacocinética ou farmacodinâmica da metformina. Foram observadas reduções na AUC e concentração máxima (C_{max}) da glibenclamida, mas essas foram muito variáveis. A natureza de dose única deste estudo e a falta de correlação entre os níveis sanguíneos e os efeitos farmacodinâmicos fazem com que o significado clínico desta interação seja incerto.

furosemida

Um estudo de interação de metformina-furosemida em dose única em voluntários sadios demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os compostos foram afetados pela coadministração. A furosemida aumentou a C_{max} da metformina no plasma e sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem qualquer alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrado com metformina, a C_{max} e a AUC da furosemida foram 31% e 12% menores, respectivamente, que quando administrados isoladamente, e a meia-vida terminal diminuiu em 32%, sem qualquer alteração significativa na depuração renal da furosemida. Nenhuma informação está disponível sobre a interação da metformina e furosemida quando coadministradas cronicamente.

nifedipino

Um estudo de dose única, da interação medicamentosa de metformina-nifedipino em voluntários sadios demonstrou que a coadministração de nifedipino aumentou a C_{max} e a AUC no plasma da metformina em 20% e 9%, respectivamente, e aumentou a quantidade excretada na urina. A T_{max} e a meia-vida não foram afetados. O nifedipino parece aumentar a absorção da metformina. A metformina teve efeitos mínimos sobre o nifedipino.

Uso com Outros Medicamentos

Certos medicamentos tendem a produzir hiperglicemia e podem levar à perda do controle glicêmico. Esses medicamentos incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, produtos da tireoide, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores do canal de cálcio, e isoniazida. Quando esses medicamentos são administrados a um paciente que recebe metformina, o paciente deve ser observado de perto para perda do controle da glicose no sangue. Quando esses medicamentos são retirados de um paciente em uso de metformina, o paciente deve ser observado cuidadosamente para hipoglicemia.

Em voluntários sadios, a farmacocinética da metformina e propranolol, e metformina e ibuprofeno não foi afetada quando coadministrado nos estudos de interação de dose única.

A metformina se liga de modo insignificante às proteínas do plasma, e portanto, é pouco provável que tenha interação com medicamentos que se ligam fortemente às proteínas como os salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, e probenecida, quando comparado com as sulfonilureias, que se ligam amplamente às proteínas séricas.

Outras Interações

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

Interferência com teste do 1,5-anidroglucitol (1,5-AG)

O monitoramento do controle glicêmico com ensaio do 1,5-AG não é recomendado, pois as medições do 1,5-AG não são confiáveis para avaliação do controle glicêmico em pacientes que tomam inibidores do SGLT2. Recomenda-se usar métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

- XIGDUO XR 10 mg/500 mg comprimidos revestidos oblongos biconvexos rosa, com a gravação "1072" e "10/500" em um dos lados e liso do outro.
- XIGDUO XR 10 mg/1000 mg comprimidos revestidos ovais biconvexos amarelo a amarelo escuro, com a gravação "1073" e "10/1000" em um dos lados e liso do outro.
- XIGDUO XR 5 mg/1000 mg comprimidos revestidos ovais biconvexos rosa a rosa escuro, com a gravação "1071" e "5/1000" em um dos lados e liso do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

XIGDUO XR deve ser administrado por via oral uma vez ao dia com a refeição da noite.

A dose recomendada de dapagliflozina é de 10 mg uma vez ao dia. A dose inicial recomendada da metformina é de 500 mg uma vez ao dia, que pode ser titulada para 2000 mg uma vez ao dia, com escalonamento gradual da dose para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais devido à metformina.

Nos pacientes tratados com metformina, a dose de XIGDUO XR deve fornecer metformina na dose que já estava sendo tomada, ou na dose terapêuticamente apropriada mais próxima.

Se a concentração adequada de XIGDUO XR não estiver disponível, deve-se usar os componentes individuais em vez da combinação em dose fixa.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Os pacientes devem ser informados que os comprimidos de XIGDUO XR devem ser engolidos inteiros, e nunca esmagados, cortados ou mastigados. Ocasionalmente, os ingredientes inativos de XIGDUO XR serão eliminados nas fezes como uma massa mole, hidratada, que pode se assemelhar ao comprimido original.

Populações especiais

Insuficiência renal

Avaliar a função renal antes do início e periodicamente durante o tratamento com XIGDUO XR (vide seções **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tabela 12: Dose recomendada de XIGDUO XR em pacientes com insuficiência renal:

TFGe (mL/min/1,73 m ²)	Dose
≥45	Não são necessários ajustes de dose
30-44	A eficácia de redução da glicose da dapagliflozina é reduzida em pacientes com TFG e abaixo de 45 mL/min/1,73 m ² (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A dose máxima diária de metformina é de 1000 mg, portanto, a dose máxima de XIGDUO XR recomendada é de 10 mg/1000 mg uma vez ao dia.

	Devido ao componente metformina, não é recomendado iniciar o tratamento com XIGDUO XR em pacientes com TFG _e entre 30 e 44ml/min/1,73m ² . Se durante o tratamento a taxa de filtração glomerular estimada (TFG _e) cair para níveis persistentemente abaixo de 45 mL/min/1,73 m ² , o risco-benefício de continuar a terapia deve ser avaliado pelo médico.
<30	Devido ao componente metformina, XIGDUO XR é contraindicado (vide seções 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Insuficiência hepática

Considerando que a diminuição da função hepática tem sido associada com alguns casos de acidose láctica em pacientes que tomam metformina, XIGDUO XR não deve ser administrado a pacientes com evidência clínica ou laboratorial de insuficiência hepática (vide seção **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Crianças e Adolescentes

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

Idosos

Como a metformina é eliminada pelos rins, e pelo fato de pacientes idosos serem mais propensos a ter função renal diminuída, XIGDUO XR deve ser usado com cautela com o aumento da idade. As recomendações sobre função renal fornecidas para todos os pacientes também se aplicam a pacientes idosos (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pacientes sob Risco de Depleção de Volume

Para pacientes sob risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de 5 mg de dapagliflozina pode ser apropriada. Estes pacientes devem utilizar os medicamentos individualmente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência Clínica

dapagliflozina e cloridrato de metformina

Dados de uma análise pré-especificada de pacientes de 8 estudos de curta-duração, placebo-controlados de dapagliflozina coadministrada com metformina de liberação imediata ou prolongada foram utilizados para avaliação de segurança. Esta seleção incluía diversos estudos de adição (metformina somente ou em combinação com um inibidor de DPP-4 e metformina, ou insulina e metformina, dois estudos de combinação inicial e dois estudos com pacientes com doença cardiovascular (CVD) e diabetes tipo 2 que receberam seu tratamento usual (com metformina como terapia de base). Para estudos que incluíram a terapia de base com ou sem metformina, apenas pacientes que receberam metformina foram incluídos na seleção dos 8 estudos placebo-controlados. Por meio desses 8 estudos, 983 pacientes foram tratados uma vez ao dia com dapagliflozina 10 mg e metformina e 1185 foram tratados com placebo e metformina. Estes 8 estudos forneceram a duração média de exposição de 23 meses. A idade média da população era de 57 anos e 2% tinham mais de 75 anos. 54% da população era masculina, 88% brancos, 6% asiáticos e 3% de negros ou afro-americanos. Na linha de base, a população tinha diabetes por uma média de 8 anos, HbA1c era de 8,4% e a função renal era normal ou levemente alterada em 90% dos pacientes e moderadamente alterada em 10% dos pacientes.

dapagliflozina

O perfil de segurança da dapagliflozina na diabetes mellitus tipo 2 foi avaliado em estudos incluindo mais de 15.000 indivíduos tratados com dapagliflozina. Para mais informações sobre os estudos clínicos, consulte a seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

A incidência de reações adversas foi determinada utilizando um grupo pré-especificado de pacientes a partir de 13 estudos de curta duração (duração média de 22 semanas) controlados por placebo em diabetes tipo 2. Ao longo destes 13 estudos, 2360 pacientes foram tratados uma vez por dia com 10 mg de dapagliflozina e 2295 foram tratados com placebo (em monoterapia ou em combinação com outras terapias antidiabéticas).

Adicionalmente, a dapagliflozina 5 mg foi avaliada em um estudo de 12 semanas, de curto prazo, controlado por placebo, que incluiu 1145 pacientes tratados com 5 mg de dapagliflozina (média de exposição = 22 semanas) e 1393 pacientes tratados com placebo (média de exposição = 21 semanas), tanto como monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos.

No estudo de desfechos cardiovasculares (CV) dedicado a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DECLARE), 8.574 pacientes receberam dapagliflozina 10 mg e 8.569 receberam placebo por um tempo médio de exposição de 48 meses. No total, houve 30.623 pacientes por ano expostos à dapagliflozina.

Reações adversas

As reações adversas em pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg com e sem metformina em estudos clínicos de diabetes mellitus tipo 2 e experiência pós-comercialização são apresentadas na **Tabela 13**.

Tabela 13. Reações Adversas por Frequência e Sistema ou Classe de Órgãos (SoC)

Sistema ou classe de órgãos Termo preferido	Frequência
Infecções ou infestações Infecção genital ^{a,b} Infecções do trato urinário ^{a,c}	Comum Comum
Disfunção do músculo esquelético e tecidos de conexão Dor nas costas ^d	Comum
Desordens renais - urinárias Polaciúria ^a e Poliúria ^{a,e}	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição Cetoacidose diabética ^f	Rara
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo Erupção cutânea ^{g,h}	Desconhecida
Fasciíte necrosante do períneo ^g (Gangrena de Fournier)	Desconhecida ⁱ

^a Identificado de 8 estudos controlados por placebo, incluindo 2 combinações iniciais com metformina, 2 adicionais à metformina, 1 suplemento à insulina, 1 acréscimo à sitagliptina e 2 estudos com terapêutica adjuvante combinada.

^b Vários termos de eventos adversos, incluindo infecções vulvovaginais e candidíase, balanopostite, balanite candida, abscesso peniano, infecção peniana, abscesso vulvar e vaginite bacteriana.

^c Vários termos de eventos adversos, incluindo infecção do trato geniturinário, cistite, pielonefrite, trigonite, uretrite e prostatite.

^d Eventos adicionais identificados dos 13 estudos controlados com placebo com dapagliflozina 10 mg incluindo 3 de monoterapia, 1 de combinação inicial com metformina, 2 com adição de metformina, 2 com adição de insulina, 1 com adição de pioglitazona, 1 com adição de sitagliptina, 1 com adição de glimepirida e 2 estudos com combinação de terapia de adição.

^e Representa vários termos de eventos adversos, incluindo poliúria, aumento da produção de urina.

^f Identificado a partir do estudo de desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2. A frequência é baseada na taxa anual.

^g Identificado durante o uso pós-comercialização de dapagliflozina. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência.

^h Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos, listados por ordem de frequência em ensaios clínicos: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular, erupção eritematosa. Em ensaios clínicos controlados com placebo e ativo (Dapagliflozin, N = 5936, All control, N = 3403), a frequência de erupção cutânea foi semelhante para Dapagliflozin (1,4%) e All control (1,4%), respectivamente, correspondendo à frequência 'Comum'

ⁱ Em um estudo de desfecho cardiovascular (DECLARE), incluindo 17.160 pacientes, os pacientes randomizados para dapagliflozina apresentaram menos Gangrena de Fournier em comparação com pacientes randomizados para placebo (1 *versus* 5).

cloridrato de metformina

Dados de ensaios clínicos e dados pós-comercialização

A Tabela 14 apresenta reações adversas por classes ou sistemas de órgãos e por categoria de frequência.

Tabela 14. Frequência de Reações Adversas de metformina de estudos clínicos e dados pós-comercialização

Sistema ou classe de órgãos Termo preferido	Frequência
Distúrbios gastrointestinais Sintomas gastrointestinais ^a	Muito comum
Distúrbios do Sistema Nervoso Distúrbios do paladar	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição Acidose láctica Diminuição/deficiência de vitamina B12	Muito rara Comum
Distúrbios hepatobiliares	

Distúrbios da função hepática, hepatite	Muito rara
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos	
Urticaria, eritema e prurido	Muito rara

^a Sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, ocorrem com mais frequência durante o início da terapia e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Descrição de eventos adversos selecionados

Infecções Genitais

Eventos de infecções genitais foram relatados em 5,5% e 0,6% dos pacientes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respectivamente, na análise agrupada de curto prazo controlados com placebo nos 13 estudos. Os eventos de infecções genitais relatados nos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg foram todos de leve a moderado. A maioria dos eventos de infecção genital respondeu a um curso inicial do tratamento padrão e raramente resultou em descontinuação do estudo (0,2% dapagliflozina 10 mg vs 0% no placebo). As infecções foram relatadas mais frequentemente nas mulheres (8,4% dapagliflozina 10 mg vs 1,2% placebo) que nos homens (3,4% dapagliflozina 10 mg vs 0,2% placebo). As infecções genitais mais frequentemente relatadas foram infecções vulvovaginais micóticas nas mulheres, e balanite nos homens.

No estudo DECLARE, o número de pacientes com eventos adversos graves (EAG) de infecções genitais foi reduzido e equilibrado: 2 (<0,1%) pacientes em cada um dos grupos dapagliflozina e placebo.

Infecções do Trato Urinário

Eventos de infecções do trato urinário foram relatados em 4,7% e 3,5% dos pacientes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respectivamente, na análise agrupada dos 13 estudos controlados com placebo, de curto prazo. A maior parte dos eventos de infecções do trato urinário relatados nos pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg foram leve a moderados. A maioria dos pacientes respondeu a um curso inicial do tratamento padrão, e as infecções do trato urinário raramente causaram descontinuação do estudo (0,2% dapagliflozina 10 mg vs. 0,1% placebo). As infecções foram mais frequentemente relatadas nas mulheres (8,5% dapagliflozina 10 mg vs. 6,7% placebo) que nos homens (1,8% dapagliflozina 10 mg vs. 1,3% placebo).

No estudo DECLARE houve menos pacientes com EAG de ITU no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo: 79 (0,9%) e 109 (1,3%), respectivamente.

Cetoacidose diabética (CAD)

No estudo DECLARE com um tempo médio de exposição de 48 meses, os eventos de CAD foram relatados em 27 pacientes no grupo dapagliflozina 10 mg e 12 pacientes no grupo placebo. Os eventos ocorreram uniformemente distribuídos ao longo do período do estudo. Dos 27 pacientes com eventos de CAD no grupo dapagliflozina, 22 tiveram tratamento com insulina concomitante no momento do evento. Fatores precipitantes para CAD foram os esperados em uma população com diabetes mellitus tipo 2.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

dapagliflozina

A dapagliflozina administrada por via oral tem se mostrado segura e bem tolerada em voluntários sadios em doses únicas de até 500 mg (50 vezes a MRHD). Esses pacientes tinham glicose detectável na urina pelo período de tempo relacionado à dose (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem relatos de desidratação, hipotensão, ou desequilíbrio eletrolítico, e sem efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia por paciente tratado com dapagliflozina foi semelhante ao placebo. Nos estudos clínicos onde doses únicas diárias de até 100 mg (10 vezes a MRHD) de dapagliflozina foram administradas durante 2 semanas em voluntários sadios e pacientes com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia foi ligeiramente maior para os pacientes com administração de dapagliflozina que com o placebo e não foi relacionada à dose. As taxas de eventos adversos incluindo desidratação ou hipotensão foram semelhantes ao placebo, e não ocorreram alterações clinicamente significativas relacionadas à dose nos parâmetros laboratoriais, incluindo os eletrólitos séricos e biomarcadores da função renal.

No caso de uma superdosagem, o tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado de acordo com o indicado pelo estado clínico do paciente. A retirada da dapagliflozina pela hemodiálise não foi estudada.

cloridrato de metformina

A superdosagem de metformina e riscos concomitantes pode levar à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada em um hospital. O método mais eficaz para retirar o lactato



e a metformina é a hemodiálise. Eventos de hipoglicemia foram relatados com superdosagens de metformina, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro:1.1618.0262

Produzido por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon – Indiana – EUA

Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

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

CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

XIG026

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/01/2026.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/08/2017	1771101171	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	05/01/2017	0040542173	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	22/05/2017	Alteração de Dizeres Legais (transferência de titularidade de registro de Bristol Myers-Squibb Ltda. Para AstraZeneca do Brasil Ltda.)	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
24/10/2017	2141698172	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2017	2141698172	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2017	- Composição: Adequação da DCB e da equivalência sal/base do cloridrato de metformina - Referências: realocação da lista de referências bibliográficas do item 11 para o item 2.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
04/05/2018	0353798186	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2018	0353798186	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2018	Alteração de Dizeres Legais (Inclusão de AstraZeneca – Mount Vernon, EUA como site fabricante)	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
17/09/2018	0903656183	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2017	2221363175	11035 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada	27/08/2018	Alteração de Dizeres Legais Correções feitas em: Resultados de Eficácia (VPS) Rações adversas (VP)	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/11/2018	1070032183	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	1070032183	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	Advertências e Precauções Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
28/01/2019	0081963198	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2019	0081963198	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2019	Advertências e Precauções Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
04/06/2019	0497813197	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2018	0529267181	11119 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação de Uso	06/05/2019	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
11/06/2019	0518113195	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2019	0116323190	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	03/06/2019	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/09/2019	2202326197	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2019	2189223197	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	16/09/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
28/05/2020	1681988208	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	1681988208	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
08/04/2021	1341811214	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2021	1341811214	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2021	9. Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
25/10/2022	4860314221	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2022	4860314221	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2022	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS/VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/06/2023	0580915239	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2023	0580915239	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2023	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
29/11/2023	1345397232	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2023	1345397232	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2023	9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
16/04/2025	0524694257	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2023	0505013238	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	17/03/2025	Dizeres Legais VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS: 2. resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/09/2025	1182666/25-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2025	1182666/25-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2025	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e precauções	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg
--	--	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2026	0090247/26-4	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	28/01/2026	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5/1000mg, 10/500mg e 10/1000mg