

QTERN™
Saxagliptina + dapagliflozina

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

5mg + 10mg

QTERN™
saxagliptina e dapagliflozina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

QTERN™

saxagliptina e dapagliflozina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 5mg/10 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 5mg/10 mg em embalagens com 7 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

QTERN 5mg/10 mg: cada comprimido revestido contém 5,95 mg de cloridrato de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina e 12,3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose anidra, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, goma laca, laca de alumínio índigo carmim.

II) INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

QTERN é indicado em associação à metformina como adjuvante à dieta e ao exercício físico para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2, ou quando o tratamento com metformina em associação a um dos componentes de **QTERN** (saxagliptina ou dapagliflozina) não proporcionam controle

glicêmico adequado, ou em pacientes adequadamente controlados com saxagliptina, dapagliflozina e metformina administradas concomitantemente na mesma dose da associação, mas com comprimidos separados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

O tratamento com saxagliptina e dapagliflozina (em terapia inicial combinada ou em terapia de adição sequencial) em todas as doses produziu melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na HbA1c, comparativamente aos braços do estudo comparador ativo ou placebo.

Controle glicêmico

Terapia de Combinação com Saxagliptina 5 mg e Dapagliflozina 10 mg em Pacientes Inadequadamente Controlados com Metformina

Um total de 534 pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e controle glicêmico inadequado com metformina isolada ($HbA1c \geq 8\%$ e $\leq 12\%$) participaram de um estudo de superioridade de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por comparador ativo que avaliou a associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionada concomitantemente à metformina, *versus* saxagliptina (inibidor da DPP4) ou dapagliflozina (inibidor de SGLT2) isoladas adicionadas à metformina. Os pacientes foram randomizados para um de três grupos de tratamento duplo-cego para receber saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina XR; saxagliptina 5 mg e placebo adicionados à metformina XR; ou dapagliflozina 10 mg e placebo adicionados à metformina XR.

O grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg atingiu reduções estatisticamente significantes na HbA1c *versus* o grupo saxagliptina ou o grupo dapagliflozina em 24 semanas (ver Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1: HbA1c na Semana 24 no Estudo com Controle Ativo que comparou a Associação de Saxagliptina 5 mg e Dapagliflozina 10 mg Adicionados Concomitantemente à Metformina com Saxagliptina ou Dapagliflozina Adicionado à Metformina

Eficácia-Parâmetro	saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina	saxagliptina 5 mg + metformina	dapagliflozina 10 mg + metformina
N²	179	176	179
HbA1c (%) na semana 24¹			
Basal (média)	8,93	9,03	8,87
Varição em relação ao basal (média ajustada ³) (IC 95%)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferença da saxagliptina + metformina (média ajustada ³) (IC 95%)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Diferença da dapagliflozina + metformina (média ajustada ³) (IC 95%)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹LRM = Medidas repetidas longitudinais (utilizando os valores antes do resgate).

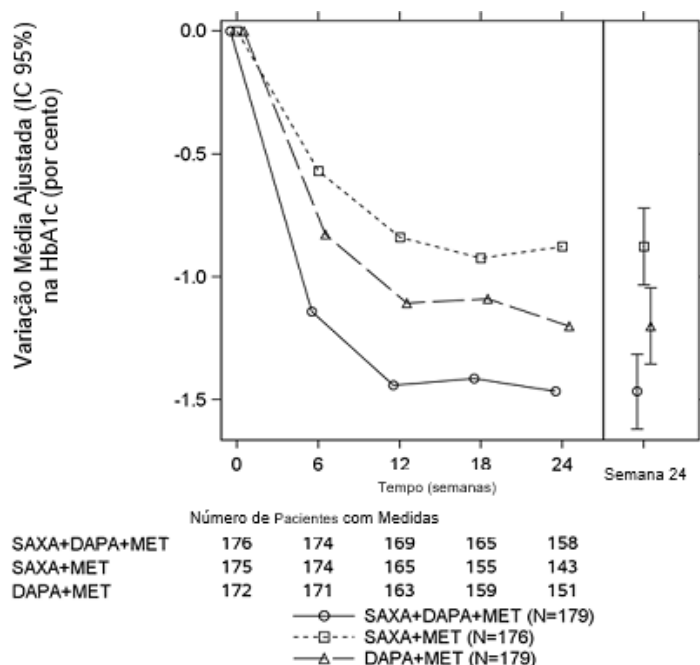
²Pacientes randomizados e tratados

³Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

⁴Valor de $p < 0,0001$.

⁵Valor de $p = 0,0166$.

Figura 1: Variação em relação ao Basal na HbA1c – Período Duplo-Cego de 24 Semanas nos Pacientes Randomizados



N é o número de pacientes randomizados com pelo menos uma dose do medicamento duplo-cego durante o tratamento duplo-cego de curto prazo. A média se refere à variação média em relação ao basal em um modelo misto com tratamento, valor basal, semana, interação semana-por-tratamento, e interação semana-por-basal como variáveis independentes. As barras de erro representam os intervalos de confiança de 95% para a variação média ajustada em relação ao basal. O gráfico usa os valores dos pacientes do estudo antes do resgate.

A maioria dos pacientes neste estudo tinha uma HbA1c basal > 8% (Tabela 2). A combinação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas ao tratamento com metformina demonstrou, de forma consistente, reduções maiores na HbA1c independente do HbA1c basal comparado com a saxagliptina 5 mg ou dapagliflozina 10 mg isoladas adicionadas à metformina. Em uma análise pré-especificada estratificada por subgrupo, as reduções médias em relação ao basal na HbA1c foram, no geral, maiores para os pacientes com valores basais mais altos de HbA1c.

Tabela 2: Análise de Subgrupo da HbA1c de acordo com a HbA1c Basal na Semana 24 nos Pacientes Randomizados –Variação Média ajustada desde o basal de acordo com o basal

Tratamentos	Variação média ajustada em relação ao basal pela HbA1c basal		
	< 8,0%	≥ 8% a < 9,0%	≥ 9,0%

Saxagliptina 5 mg + Dapagliflozina 10 mg + Metformina Variação média ajustada desde o basal (IC95%)	-0,80 (n=37) (-1,12, -0,47)	-1,17 (n=56) (-1,44, -0,90)	-2,03 (n=65) (-2,27, -1,80)
Saxagliptina 5 mg+ Metformina Variação média ajustada desde o basal (IC95%)	-0,69 (n=29) (-1,06, -0,33)	-0,51 (n=51) (-0,78, -0,25)	-1,32 (n=63) (-1,56, -1,09)
Dapagliflozina 10 mg + Metformina Variação média ajustada desde o basal (IC95%)	-0,45 (n=37) (-0,77, -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11, -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11, -1,63)

n = número de pacientes sem valor ausente no basal e um valor na Semana 24.

Proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7%

Quarenta e um vírgula quatro por cento (41,4%) (IC 95% [34,5, 48,2]) dos pacientes (CV181169) no grupo de saxagliptina 5mg e dapagliflozina 10 mg em combinação atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% em comparação com 18,3% (IC 95% [13,0, 23,5]) pacientes no grupo saxagliptina 5 mg e 22,2% (IC 95% [16,1, 28,3]) pacientes no grupo dapagliflozina 10 mg na semana 24.

Proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7% baseado na HbA1c basal

Um número maior de respondedores foi relatado no grupo saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina 10 mg mais metformina comparado com saxagliptina 5 mg mais metformina ou dapagliflozina 10 mg mais metformina (Tabela 3).

Tabela 3: Análise do Subgrupo para a HbA1c pela Proporção de Pacientes que atingiu HbA1c < 7% na Semana 24

Tratamentos	Proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7% com base na HbA1c basal		
	< 8,0%	≥ 8% to < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptina 5 mg + Dapagliflozina 10 mg + Metformina Porcentagem (ajustada para HbA1c basal): X/N# (IC 95%)	65,1 (n=26/40) (50,6, 79,7)	49,7 (n=30/58) (37,0, 62,4)	23,5 (n=18/79) (14,3, 32,6)
Saxagliptina 5 mg + Metformina Porcentagem (ajustada para HbA1c basal): X/N# (IC 95%)	58,1 (n=16/30) (40,8, 75,5)	10,5 (n=6/61) (3,0, 17,9)	8,5 (n=7/84) (2,6, 14,4)
Dapagliflozina 10 mg + Metformina Porcentagem (ajustada para HbA1c basal): X/N# (IC 95%)	42,1 (n=18/40) (27,1, 57,0)	19,0 (n=11/58) (8,9, 29,1)	14,6 (n=11/75) (6,6, 22,6)

X é o número de respondedores.

N# é o número de pacientes randomizados sem valores ausentes no basal e valores na Semana 24 como última observação realizada (LOCF).

Terapia Concomitante de Saxagliptina 5 mg e Dapagliflozina 10 mg em comparação à Glimepirida em Pacientes Inadequadamente Controlados com Metformina

Estudo de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controle ativo e de grupos paralelos, com extensão cega de 104 semanas, comparou saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg, co-administrados oralmente uma vez por dia em associação com metformina à glimepirida uma vez ao dia (uma sulfonilureia) titulado de 1-6 mg mais placebo com metformina (≥ 1500 mg por dia) em pacientes com DM2 com controle glicêmico inadequado (HbA1c ≥ 7,5% e ≤ 10,5%) apenas com metformina. Os pacientes que receberam dose de glimepirida/placebo foram titulados a partir de 1 mg por dia, durante 12 semanas, para obter um efeito glicêmico ideal (FPG <6,1 mmol/dl [110 mg/dl]) ou foram titulados com a dose mais alta tolerável durante as primeiras 12 semanas. Posteriormente, a dose de glimepirida/placebo foi mantida constante, exceto pela titulação para evitar hipoglicemia.

Saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina tiveram uma redução média da HbA1c em relação ao basal estatisticamente maior, na semana 52, em comparação a glimepirida mais metformina, demonstrando superioridade (Tabela 4).

Ocorreram menos eventos de intensificação do tratamento no grupo da saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina (n = 3) em comparação com o grupo glimepirida mais metformina (n = 19). Um total de 3 indivíduos (1,3%) no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina e 18 indivíduos (8,3%) no grupo glimepirida mais metformina foram resgatados durante o período de tratamento. O tratamento de resgate mais comum foi insulina (2 indivíduos [0,9%] no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina e 11 indivíduos [5,1%] no grupo glimepirida mais metformina).

Tabela 4: Resultados na semana 52 comparando saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina com glimepirida mais metformina

Parâmetro de eficácia*	Saxagliptina 5 mg e Dapagliflozina 10 mg + Metformina	Glimepirida 1 a 6 mg + Metformina
HbA1c (%)		
N [†]	218	212
Basal (média)	8,4	8,49
Mudança a partir do basal (média ajustada) ‡	-1,35	-0,98
Diferença de glimepirida + metformina (95% IC)	-0,37 [§] (-0,57, -0,18)	

* Modelo misto de análise de medidas repetidas antes da interrupção do resgate e tratamento.

† Número de sujeitos no conjunto de dados de sujeitos randomizados com avaliação inicial não ausente e pelo menos uma avaliação pós-linha de base. Os indivíduos tinham uma HbA1c basal média alta de 8,45% e uma duração média de DM2 de 7,8 anos em todos os grupos de tratamento, enquanto em uma dose estável de metformina de pelo menos 1500 mg / dia (características de pacientes difíceis de tratar).

‡ A exposição mediana ao medicamento do estudo foi de 365 dias para todos os grupos de tratamento.

§ valor p <0,001

Proporção de pacientes que atingiram HbA1c <7%

A proporção de pacientes que atingiram HbA1c <7,0% na semana 52 foi maior no grupo da saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina (44,3% IC 95% [37,45, 51,32) em comparação ao grupo glimepirida mais metformina (34,3% IC 95% [27,87, 41,33] p = 0,044).

Pressão arterial sistólica

A diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) na semana 52 foi maior no grupo da saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina (-2,6 mmHg IC 95% [-4,4, -0,8]) do que no grupo glimepirida mais

metformina (1,0 mmHg IC 95% [-0,9, 2,9]). A diferença na PAS média entre os grupos de tratamento foi de 3,6 mmHg (IC 95% [-6,3, -1,0] p = 0,007).

Peso corporal

O tratamento com saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina resultou em diferença significativa na alteração do peso corporal médio na semana 52 em comparação com glimepirida mais metformina. A variação média ajustada do basal foi de -3,11 kg (IC 95% [-3,65, -2,57]) para o grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina e 0,95 kg (IC 95% [0,38, 1,51]) para o grupo glimepirida mais metformina. A diferença no peso corporal médio entre os grupos de tratamento foi de -4,06 kg (IC 95% [-4,84, -3,28] p <0,001).

Terapia de Adição de Dapagliflozina em Pacientes Inadequadamente Controlados com Saxagliptina mais Metformina

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 24 semanas com a adição sequencial de 10 mg de dapagliflozina a 5 mg de saxagliptina (inibidor da DDP4) e metformina comparado com a adição de placebo a 5 mg de saxagliptina e metformina em pacientes com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$ na Semana -2). Um total de 818 pacientes foi incluído antes do período aberto do estudo, 483 pacientes entraram no período aberto (349 no grupo A e 134 no grupo B). O Grupo A consistiu de pacientes com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 8,0\%$ e $\leq 11,5\%$) na visita de triagem (Semanas -18 a -17) em uso estável de terapia isolada com metformina (≥ 1500 mg por dia). O Grupo B consistiu de pacientes com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7,5\%$ e $\leq 10,5\%$) na visita de triagem em uso de uma dose máxima de um inibidor da DPP4 por pelo menos 8 semanas antes da visita de triagem (Semana -10) em adição a uma terapia estável com metformina (≥ 1500 mg por dia). Os pacientes com uma $\sim HbA1c \geq 7,5\%$ e $< 9\%$ na Semana -2 no período aberto foram trocados para saxagliptina 5 mg mais o múltiplo mais próximo de um comprimido de 500 mg de metformina. Oitenta e três por cento (83%) [402/483 pacientes] completaram o período aberto, dos quais 320 pacientes (79,6%) foram randomizados igualmente no grupo de tratamento com dapagliflozina 10 mg adicionada à saxagliptina 5 mg mais metformina ou para o grupo de tratamento com placebo mais saxagliptina mais metformina para o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas, com 92,5% e 95,6% completando em seus respectivos grupos. A duração média do diabetes era de 7,6 anos na randomização basal. Os pacientes que completaram o período inicial do estudo de 24 semanas eram elegíveis para entrar no estudo de extensão de longo prazo de 28 semanas controlado (52 semanas). O perfil de segurança da dapagliflozina 10 mg adicionada à saxagliptina 5 mg mais metformina no período de tratamento de longo prazo foi consistente com aquele previamente observado na experiência do estudo clínico para o estudo de terapia concomitante, e aquele observado no período de tratamento de 24 semanas neste estudo.

O grupo da dapagliflozina 10 mg sequencialmente adicionada à saxagliptina 5 mg e metformina atingiu reduções estatisticamente significativas maiores (valor de $p < 0,0001$) na HbA1c *versus* o grupo com placebo adicionado sequencialmente à saxagliptina 5 mg mais metformina em 24 semanas (ver Tabela 5). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A variação média ajustada desde o basal na HbA1c foi de $-0,74\%$ (IC 95% $[-0,90, -0,57]$) para os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg mais saxagliptina 5 mg com metformina *versus* $0,07\%$ (IC 95% $[-0,13, 0,27]$) para os pacientes tratados com saxagliptina 5mg com metformina com base na análise de medidas repetidas longitudinais excluindo os dados após o resgate.

Terapia de Adição de Saxagliptina em Pacientes Inadequadamente Controlados com Dapagliflozina mais Metformina

Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo com a adição sequencial de saxagliptina 5 mg à dapagliflozina 10 mg e metformina comparado com a adição de placebo à dapagliflozina 10 mg e metformina em pacientes com DM2 com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10,5\%$) em uso de metformina e dapagliflozina 10 mg. Um total de 857 pacientes foi incluído antes do período aberto no estudo com uma $HbA1c \geq 8\%$ a $\leq 11,5\%$ com dose estável de metformina ≥ 1500 mg por dia nas Semanas -18 a -17. Quatrocentos e oitenta e quatro (484) pacientes no período aberto foram trocados para dapagliflozina 10 mg mais o múltiplo mais próximo de metformina em comprimidos de 500 mg (Semana -10) com uma $HbA1c \geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$ na Semana -2. Oitenta e nove vírgula quatro por cento (89,4%) [431/482 pacientes] completaram o período aberto dos quais 153 pacientes (48,6%) foram randomizados para o grupo de tratamento saxagliptina adicionada à dapagliflozina mais metformina, e 162 (51,4%) pacientes foram randomizados para o grupo de tratamento placebo adicionado à dapagliflozina mais metformina para o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas, com 92,8% e 96,3% completando os respectivos grupos. A duração média do diabetes foi de 7,7 anos no basal randomizado. Os pacientes que completaram o período inicial do estudo de 24 semanas eram elegíveis para entrar no estudo de extensão de longo prazo de 28 semanas controlado (52 semanas). O perfil de segurança da saxagliptina adicionada à dapagliflozina mais metformina no período de tratamento de longo prazo foi consistente com aquele previamente observado na experiência do estudo clínico do estudo de terapia concomitante, e aquele observado no período de tratamento de 24 semanas neste estudo. Este tratamento de adição foi, de modo geral, bem tolerado ao longo das 52 semanas de tratamento sem qualquer sinal novo ou maior de segurança que não tivesse sido relatado previamente para cada medicação como monoterapia.

O grupo com saxagliptina 5 mg sequencialmente adicionada à dapagliflozina 10 mg e metformina atingiu reduções estatisticamente significativas maiores (valor de $p < 0,0001$) na HbA1c *versus* o grupo com placebo adicionado sequencialmente à dapagliflozina 10 mg mais metformina em 24 semanas (ver Tabela 5). O efeito na

HbA1c observado na Semana 24 foi mantido até a Semana 52. Na semana 52, a diferença na variação média ajustada da HbA1c em relação ao basal entre os dois grupos de tratamento foi de -0,42% (IC 95% [-0,64, -0,20]).

Tabela 5: Variação na HbA1c desde o basal até a Semana 24 excluindo os dados após o resgate para os pacientes randomizados- estudos MB102129 e CV181168

Parâmetro de Eficácia	Estudos clínicos de adição sequencial			
	Estudo MB102129		Estudo CV181168	
	dapagliflozina 10 mg adicionada a saxagliptina 5 mg + metformina	placebo + saxagliptina 5 mg + metformina	saxagliptina 5 mg adicionada à dapagliflozina 10 mg + metformina	placebo + dapagliflozina 10 mg + metformina
N†	160	160	153	162
HbA1c (%) na Semana 24*				
Basal (média)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variação em relação ao basal (média ajustada‡)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
Diferença no efeito sobre a média ajustada da HbA1c (IC 95%) valor de p	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

*LRM = Medidas repetidas longitudinais (usando valores antes do resgate).

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

‡Média ajustada dos quadrados mínimos para o valor basal.

Proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7%

A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7,0% na Semana 24 foi maior no grupo saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina 10 mg mais metformina 36,1% (IC 95% [29,1, 43,2]), comparado com o grupo placebo mais

saxagliptina mais metformina 11,6% (IC 95% [6,3,17,0]). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7,0% na Semana 52 foi de 29,4% (IC 95% [22,7, 36,2]) no grupo dapagliflozina 10 mg mais saxagliptina 5 mg mais metformina, comparado com 12,6% (IC 95% [7,4, 17,9]) no grupo placebo mais saxagliptina mais metformina. A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7% na Semana 24 foi maior no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, 35,3% (IC 95% [28,2, 42,2]) comparado com o grupo placebo mais dapagliflozina mais metformina, 23,1% (IC 95% [16,9, 29,3]). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7,0% na Semana 52 foi de 29,3% (IC 95% [22,5, 36,1]) no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, comparado com 13,1% (IC 95% [8,1, 18,2]) no grupo placebo mais dapagliflozina 10 mg mais metformina.

Peso corporal

No estudo de adição da saxagliptina, ambos os grupos de tratamento tiveram variações médias pequenas semelhantes no peso corporal na Semana 24 em relação ao basal: -0,69 kg (IC 95% [-1,23, -0,16]) para o grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina e -0,56 kg (IC 95% [-1,01, -0,12]) para o grupo placebo mais dapagliflozina mais metformina. No estudo de adição da dapagliflozina, a variação média ajustada em relação ao basal na Semana 24, no peso corporal foram -1,91 kg (IC 95% [-2,34, -1,48]) no grupo dapagliflozina mais saxagliptina mais metformina e -0,41 kg (IC 95% [-0,86, 0,04]) no grupo placebo mais saxagliptina mais metformina. O efeito no peso corporal observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A variação média ajustada desde o basal no peso corporal foi de -2,13 kg (IC 95% [-2,70, -1,56]) para os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg mais saxagliptina com metformina versus -0,37 kg (IC 95% [-1,01, 0,26]) para os pacientes tratados com saxagliptina com metformina com base na análise de medidas repetidas longitudinais excluindo os dados após o resgate.

Pressão arterial

Consistente com seu leve efeito diurético, a análise pré-especificada de tratamentos contendo dapagliflozina nos três estudos foi associada com redução em relação ao basal na pressão arterial sistólica e diastólica. O tratamento com saxagliptina 5 mg/dapagliflozina 10 mg em combinação resultou em uma variação em relação ao basal para a pressão arterial sistólica que variou de -1,3 a -2,2 mmHg e para a pressão arterial diastólica que variou de -0,5 a -1,2 mmHg. Os efeitos modestos de redução na PA foram consistentes ao longo do tempo e um número semelhante de pacientes apresentou PA sistólica < 130 mmHg ou PA diastólica < 80 mmHg na Semana 24 entre os grupos de tratamento.

Estudos de Eficácia de Suporte

Uso em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal

Dapagliflozina

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

A eficácia glicêmica e segurança da dapagliflozina foram avaliadas em dois estudos específicos em pacientes com insuficiência renal moderada.

Em 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 Pressão Arterial Sistólica (PAS) em comparação com o placebo (n = 161) (Tabela 6). 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%, respectivamente. 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, respectivamente. A redução média do peso corporal (percentual) e a redução do peso corporal médio corrigido por placebo foi de -3,42% e -1,43%, respectivamente. A redução média da PAS sentada e da redução média da PAS corrigida por placebo foi de -4,8 mmHg e -3,1 mmHg, respectivamente.

Tabela 6: Resultados da Semana 24 do 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 N=159	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 $p \leq 0,001$

¶ valor de $p < 0,05$

O perfil de segurança da dapagliflozina no estudo foi consistente com o da população geral de pacientes com diabetes mellitus 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/1,73m² e placebo: -0,90 mL/min/1,73m²). 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/1,73m² e placebo: -0,04 mL/min/1,73 m²).

A eficácia e segurança da dapagliflozina também foi avaliada em um estudo de 252 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m² (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 TFGe média em relação ao basal (dapagliflozina 10 mg $-4,46 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e placebo $-2,58 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Na semana 104, essas alterações persistiram (TFGe: dapagliflozina 10 mg $-3,50 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e placebo $-2,38 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Com dapagliflozina 10 mg, esta redução da TFGe 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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
2. Rosenstock J, Mathieu C, Chen H, Garcia-Sanchez R, Saraiva L. Dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62(4):424-430
3. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B et al. A randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-onto saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. *Diabetes journals* 2015
4. Matthaie S, Catrinou D, Celinski A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B et al. Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2018–24
5. Muller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, Skripova D, Rohwedder K, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2598-2607

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As características farmacológicas descritas a seguir se referem aos componentes individuais, já que esta informação não foi gerada para a combinação.

Mecanismo de Ação

Combinação Saxagliptina/Dapagliflozina:

QTERN combina saxagliptina e dapagliflozina com mecanismos de ação distintos e complementares para melhorar o controle glicêmico. Saxagliptina, através da inibição seletiva da dipeptil peptidase 4 (DPP4), aumenta a secreção de insulina mediada pela glicose (efeito incretina). A dapagliflozina, um inibidor seletivo do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), inibe a reabsorção renal de glicose independentemente da insulina. As ações de ambos os medicamentos são reguladas pelos níveis de glicemia. A combinação dos dois agentes resulta em reduções clinicamente significativas na HbA1c para um controle glicêmico melhor em pacientes com DM2.

Saxagliptina:

A saxagliptina é um inibidor de DPP-4 altamente potente, seletivo, reversível, competitivo. A saxagliptina demonstra seletividade para a DPP4 *versus* outras enzimas DPP, incluindo a DPP8 e a DPP9. A saxagliptina tem ligação prolongada ao sítio ativo da DPP4, estendendo sua inibição da DPP4. A saxagliptina exerce sua ação em pacientes com diabetes tipo 2 ao retardar a inativação dos hormônios incretina, incluindo o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). As concentrações desses hormônios incretina ativos intactos são aumentadas pela saxagliptina, elevando e prolongando assim sua ação.

Os hormônios incretina são liberados pelo intestino ao longo de todo o dia, e suas concentrações são aumentadas em resposta à alimentação. Esses hormônios são rapidamente inativados pela enzima DPP4. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostasia da glicose. Quando as concentrações de glicose no sangue estão elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese de insulina e a liberação a partir das células beta do pâncreas. O GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas, levando a uma redução na produção hepática de glicose.

As concentrações de GLP-1 estão reduzidas em pacientes com diabetes tipo 2, mas a saxagliptina aumenta o GLP-1 e GIP ativos, potencializando esses mecanismos. Ao aumentar e prolongar as concentrações de incretina ativa, a saxagliptina aumenta a liberação de insulina e diminui as concentrações de glucagon na circulação de maneira dependente da glicose.

A saxagliptina melhora o controle glicêmico através da redução das concentrações da glicemia de jejum e pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2 por meio da melhora na função das células alfa e beta conforme refletido pelas ações descritas abaixo.

Secreção de insulina dependente da glicemia de jejum: a saxagliptina aumenta a responsividade da célula beta do pâncreas à glicose no estado de jejum e leva a um aumento da secreção de insulina e utilização da glicose na presença de concentrações elevadas de glicose.

Secreção de insulina dependente da glicemia pós-prandial: a saxagliptina aumenta a responsividade da célula beta do pâncreas à glicose no estado pós-alimentação e aumenta a secreção de insulina pós-prandial e utilização da glicose.

Secreção de glucagon pós-prandial: No diabetes tipo 2, aumentos paradoxais na secreção de glucagon a partir das células alfa após as refeições estimulam a produção hepática de glicose e contribuem para a desregulação glicêmica. A saxagliptina modera a secreção de glucagon e reduz as concentrações pós-prandiais de glucagon.

Dapagliflozina:

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 através da redução da reabsorção renal de glicose, levando à excreção urinária do excesso de glicose (glicosúria).

O SGLT2 se expressa seletivamente nos rins, sem expressão detectada em mais de 70 outros tecidos incluindo o fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. O SGLT2 é o transportador predominante responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta à circulação. Apesar da presença da hiperglicemia no diabetes mellitus tipo 2, a reabsorção da glicose filtrada continua. A dapagliflozina reduz o transporte tubular máximo de glicose em 55% e reduz a reabsorção renal de glicose de modo que a glicose aparece na urina em níveis normais de glicemia. Portanto, a dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicemia de jejum quanto os níveis de glicemia pós-prandial mediante redução da reabsorção renal de glicose levando à excreção urinária do excesso de glicose. Esta excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada depois da primeira dose, é contínua ao longo do intervalo de 24 horas, e é mantida durante o tempo do tratamento. A quantidade de glicose removida pelos rins através deste mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Desta forma, em voluntários saudáveis com glicemia normal e/ou baixa taxa de filtração glomerular, a dapagliflozina tem baixa propensão de causar hipoglicemia pois a quantidade de glicose filtrada é pequena e pode ser reabsorvida pelos transportadores SGLT1 e SGLT2 desbloqueados. A dapagliflozina não

diminui a produção endógena de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. A melhora na função da célula beta (HOMA-2) tem sido observada ao longo do tempo nos estudos clínicos com dapagliflozina.

A excreção urinária de glicose (glicosúria) induzida pela dapagliflozina está associada com perda calórica e redução do peso. A maior parte da redução do peso é perda de gordura corporal, incluindo a gordura visceral, ao invés da massa magra, ou perda de líquido, conforme demonstrado por absorptometria de raio-x de dupla energia (DXA) e imagem por ressonância magnética. A inibição do co-transporte de glicose e sódio pela dapagliflozina está associada com leve diurese e natriurese transitória.

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

Propriedades farmacodinâmicas

Saxagliptina

Em pacientes com diabetes tipo 2, a administração de saxagliptina inibiu a atividade da enzima DPP-4 durante um período de 24 horas. A inibição da atividade plasmática da DPP-4 pela saxagliptina por no mínimo 24 horas após a administração oral de saxagliptina é devido à alta potência, alta afinidade e ligação prolongada ao sítio ativo. Após uma carga oral de glicose, isto produziu um aumento de 2 a 3 vezes dos níveis circulantes do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), diminuiu as concentrações de glucagon e aumentou a responsividade das células-beta, resultando em maiores concentrações de insulina e de peptídeo C. O aumento da insulina a partir das células-beta pancreáticas e a diminuição do glucagon das células-alfa pancreáticas foram associados a menores concentrações de glicose em jejum e redução da excursão de glicose após uma carga oral de glicose ou uma refeição.

Dapagliflozina

Aumentos na quantidade de glicose excretada na urina foram observados em indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 após a administração de dapagliflozina. Aproximadamente 70 g de glicose foram excretados na urina por dia (correspondendo a 280 kcal/dia) com uma dose de 10 mg/dia de dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por 12 semanas. Essa taxa de eliminação de glicose aproximou-se da excreção máxima de glicose observada na dose de 20 mg/dia de dapagliflozina. Evidências de excreção contínua

de glicose foi observada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que receberam dapagliflozina 10 mg/dia por até 2 anos.

Esta excreção urinária de glicose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e aumento do volume urinário. O aumento do volume urinário em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com 10 mg de dapagliflozina foi mantido por 12 semanas e atingiu aproximadamente 375 ml/dia. O aumento do volume urinário foi associado a um pequeno e transitório aumento na excreção urinária de sódio que não foi associada a alterações nas concentrações séricas de sódio.

A excreção urinária de ácido úrico também foi aumentada transitoriamente (por 3-7 dias) e acompanhada por uma redução na concentração sérica de ácido úrico. Em 24 semanas, as concentrações de ácido úrico sérico variaram de $-48,3$ a $-18,3$ micromols/l ($-0,87$ a $-0,33$ mg/dl).

Propriedades farmacocinéticas

Combinação saxagliptina/dapagliflozina:

A bioequivalência foi confirmada entre o comprimido de **QTERN** 5 mg/10 mg e os comprimidos individuais de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg após a administração de dose única no estado de jejum em voluntários saudáveis.

A administração de **QTERN** com uma refeição rica em gorduras diminuiu a C_{max} da dapagliflozina em até 35% e prolonga a T_{max} em aproximadamente 1,5 hora, mas não altera a AUC quando comparado com o estado de jejum. Essas alterações não são consideradas como clinicamente significativas. Não foi observado efeito da alimentação para a saxagliptina. **QTERN** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Saxagliptina:

A farmacocinética da saxagliptina foi amplamente caracterizada em voluntários saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2. A saxagliptina foi rapidamente absorvida após administração oral, com concentrações plasmáticas (C_{max}) máximas geralmente atingidas dentro de duas horas após a administração no estado de jejum. Os valores de C_{max} e da AUC aumentaram proporcionalmente à elevação da dose de saxagliptina. Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina a voluntários saudáveis, os valores da média da AUC (inf) no plasma para a saxagliptina e seu principal metabólito foram 78 ng·h/ml e 214 ng·h/ml, respectivamente. Os valores correspondentes da C_{max} no plasma foram de 24 ng/ml e 47 ng/ml, respectivamente. Os coeficientes de variação intrasujeito para a C_{max} e AUC da saxagliptina foram inferiores a 12%.

Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina a voluntários saudáveis, a meia-vida terminal média no plasma ($t_{1/2}$) da saxagliptina foi de 2,5 horas e o valor médio da $t_{1/2}$ para a inibição plasmática da DPP4 foi de 27 horas. A inibição da atividade plasmática da DPP4 pela saxagliptina por pelo menos 24 horas depois da administração oral de saxagliptina deve-se à alta potência, alta afinidade e ligação prolongada ao sítio ativo. Nenhum acúmulo considerável foi observado com a administração repetida uma vez ao dia, em qualquer nível de dose. Nenhuma dependência da dose e tempo foi observada na depuração da saxagliptina e seu principal metabólito ao longo de 14 dias da administração uma vez ao dia com doses de saxagliptina variando de 2,5 mg a 400 mg. Os resultados do modelo de exposição baseada na população sugere que a farmacocinética da saxagliptina e seu principal metabólito foram semelhantes nos voluntários saudáveis e nos pacientes com diabetes tipo 2.

Absorção

Saxagliptina:

A quantidade de saxagliptina absorvida após uma dose oral é de pelo menos 75%. A alimentação teve efeitos relativamente modestos sobre a farmacocinética da saxagliptina em voluntários saudáveis. A administração com uma refeição rica em gorduras não resultou em qualquer mudança na C_{max} da saxagliptina e em um aumento de 27% na AUC comparados com o estado de jejum. O tempo para a saxagliptina atingir a C_{max} (T_{max}) aumentou em aproximadamente 0,5 horas com o alimento comparado com jejum. Essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Dapagliflozina:

A dapagliflozina é rapidamente e bem absorvida após administração oral e pode ser administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são normalmente atingidas no prazo de 2 horas após a administração no estado de jejum. Os valores da C_{max} e AUC aumentam proporcionalmente à elevação da dose de dapagliflozina. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração de uma dose de 10 mg é de 78%. O alimento tem efeitos relativamente moderados sobre a farmacocinética da dapagliflozina em voluntários saudáveis. A administração com uma refeição rica em gorduras diminuiu a C_{max} da dapagliflozina em até 50% e prolongou a T_{max} em aproximadamente 1 hora, mas não altera a AUC quando comparado com o estado pós-alimentação. Essas alterações não são consideradas clinicamente significativas.

Distribuição

Saxagliptina:

A ligação às proteínas *in vitro* de saxagliptina e seus principais metabolitos no soro humano está abaixo dos níveis mensuráveis. Portanto, não é esperado que as alterações nos níveis de proteínas no sangue em diversos estados de doenças (p.ex., insuficiência renal ou hepática) alterem a disposição da saxagliptina.

Dapagliflozina:

A dapagliflozina está ligada a proteínas em aproximadamente 91%. A ligação a proteínas não é alterada em diversos estados de doenças (p.ex., insuficiência renal ou hepática).

Metabolismo

Saxagliptina:

O metabolismo da saxagliptina é mediado principalmente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O principal metabólito da saxagliptina também é um inibidor seletivo, reversível, competitivo da DPP4, com metade da potência da saxagliptina.

Dapagliflozina:

A dapagliflozina é um glicosídeo ligado ao C, o que significa que um 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 a dapagliflozina é de 12,9 horas após uma dose oral única da dapagliflozina 10 mg em voluntários saudáveis. A dapagliflozina é amplamente metabolizada, principalmente para produzir a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo, que é um metabólito inativo. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo representou 61% de uma dose de 50 mg [^{14}C]-dapagliflozina, e é o componente relacionado ao medicamento predominante no plasma humano, representando 42% (com base na AUC_[0-12 horas]) da radioatividade plasmática total, semelhante à 39% da contribuição do composto original. Com base na AUC, nenhum outro metabólito é responsável por > 5% da radioatividade plasmática total. 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 uridina 5' difosfato-glucuronosiltransferase [UGT]1A9/1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pela CYP é uma via de depuração menor em humanos.

Excreção

Saxagliptina:

A saxagliptina é eliminada tanto por via renal quanto hepática. Após uma dose única de 50 mg de ^{14}C saxagliptina, 24%, 36%, e 75% da dose foi excretada na urina como saxagliptina, seu principal metabólito, e radioatividade total, respectivamente. A depuração renal média da saxagliptina (~230 ml/min) foi maior do que a média da taxa de filtração glomerular estimada (~120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa. Para o metabólito principal, os valores da depuração renal foram comparáveis à taxa de filtração glomerular estimada. Um total de 22% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes, representando a fração da dose de saxagliptina excretada na bile e/ou como fármaco não absorvido pelo trato gastrointestinal.

Dapagliflozina:

A dapagliflozina e os metabólitos relacionados são eliminados principalmente via excreção urinária, da qual menos de 2% é dapagliflozina inalterada. Após a administração de uma dose de 50 mg ¹⁴C-dapagliflozina, 96% foi recuperado; 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose foi excretada como fármaco original.

Farmacocinética do principal metabólito

Saxagliptina:

Os valores da C_{max} e AUC do metabólito principal da saxagliptina aumentou proporcionalmente à elevação da dose de saxagliptina. Após doses orais únicas de 2,5 mg a 400 mg de saxagliptina nos estados pós-alimentação ou jejum, a média dos valores da AUC para o metabólito principal foram de 2 a 7 vezes maiores que as exposições à saxagliptina original em uma base molar. Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina no estado pós-alimentação, a média do valor para a meia-vida terminal ($t_{1/2}$) do metabólito principal foi 3,1 horas, e nenhum acúmulo considerável foi observado após a administração repetida uma vez ao dia para qualquer dose.

Populações especiais

Insuficiência renal

Combinação de saxagliptina/dapagliflozina:

(Ver Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.)

Saxagliptina:

Um estudo de dose única, aberto foi realizado para avaliar a farmacocinética da saxagliptina (dose de 10 mg) em pacientes com graus variados de insuficiência renal crônica comparado a pacientes com função renal normal.

O grau de insuficiência renal não afetou a C_{max} da saxagliptina ou seu metabólito principal.

Nos pacientes com $Cl_{Cr} > 50$ ml/min (correspondente a $TFGe \geq 45$ ml/min/1.73m²), os valores da AUC da saxagliptina e seu metabólito principal foram 1,2 e 1,7 vezes maiores, respectivamente, do que os valores da AUC

em pacientes com função renal normal. Tais aumentos não são clinicamente relevantes, assim, não é recomendado ajuste de dose nos pacientes com $\text{TFGe} \geq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Em pacientes com insuficiência renal com $\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min}$ (correspondente a $\text{TFGe} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou em pacientes com DRT em hemodiálise, os valores da AUC da saxagliptina e seu metabólito principal foram de 2,1 a 4,5 vezes maiores, respectivamente, do que os valores da AUC em pacientes com função renal normal.

A saxagliptina é removida por hemodiálise.

Dapagliflozina:

. No estado de equilíbrio (20 mg de dapagliflozina uma vez ao dia por 7 dias), os pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve, moderada ou grave (determinado pela depuração de iohexol) tiveram exposições sistêmicas médias da dapagliflozina que foram 32%, 60%, e 87% maiores, respectivamente, que aquelas em pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal. Com dapagliflozina 20 mg uma vez ao dia, exposições sistêmicas maiores à dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal não resultaram correspondentemente em maior depuração renal de glicose ou excreção de glicose em 24 horas. A depuração renal de glicose e a excreção de glicose em 24 horas foram menores nos pacientes com insuficiência renal moderada ou grave quando comparado aos pacientes com função renal normal ou insuficiência leve. A excreção urinária de glicose em 24 horas, no estado de equilíbrio, foi muito dependente da função renal, e 85, 52, 18, e 11 g de glicose/dia foi excretada por pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e função renal normal, ou insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Não houve diferença na ligação da dapagliflozina às proteínas entre os grupos de insuficiência renal ou comparado com voluntários saudáveis. O impacto da hemodiálise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

Insuficiência hepática

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

(Ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Insuficiência Hepática)

Saxagliptina:

Nos pacientes com insuficiência hepática (Classes A, B e C de *Child-Pugh*), a média da C_{max} e AUC da saxagliptina foi de até 8% e 77% mais alta, respectivamente, comparadas com controles saudáveis pareados após a

administração de uma dose única de 10 mg de saxagliptina. A C_{max} e AUC correspondentes do principal metabólito foram de até 59% e 33% menores, respectivamente, comparadas aos controles sadios pareados. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Dapagliflozina:

Um estudo de farmacologia clínica com uma dose única (10 mg) de dapagliflozina foi realizado em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Classes A, B e C de *Child-Pugh*, respectivamente) e controles sadios pareados para comparar as características farmacocinéticas da dapagliflozina entre essas populações. Não houve diferença da dapagliflozina na ligação às proteínas entre os pacientes com insuficiência hepática comparados com os voluntários sadios. Nos pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, a média da C_{max} e AUC da dapagliflozina foi de até 12% e 36% maior, respectivamente, comparadas com os voluntários controle sadios pareados. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de *Child-Pugh*), a média da C_{max} e AUC da dapagliflozina foi de até 40% e 67% maior do que nos controles sadios pareados, respectivamente. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática grave. No entanto, o risco-benefício para o uso da dapagliflozina em pacientes com insuficiência hepática deve ser avaliado individualmente, pois a segurança e a eficácia da dapagliflozina não foram estudadas especificamente nesta população.

Índice de massa corporal

Saxagliptina:

Nenhum ajuste de dose é recomendado com base no índice de massa corporal. O IMC não foi identificado como uma covariável significativa na depuração aparente da saxagliptina ou seu metabólito principal em uma análise de modelo de exposição.

Dapagliflozina:

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

Pacientes com peso corporal baixo (< 50 kg) não foram bem representados nos estudos com voluntários saudáveis e pacientes utilizados na análise de farmacocinética da população. Desta forma, as exposições sistêmicas à dapagliflozina foram simuladas, mas com um grande número de pacientes. A média simulada das exposições sistêmicas à dapagliflozina em pacientes de baixo peso corporal foi estimada como sendo 29% maior do que em pacientes no grupo de peso corporal de referência. Esta diferença foi considerada pequena, e com base nesses achados, nenhum ajuste na dose a partir da dose proposta de 10 mg dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com baixo peso corporal (< 50 kg) é recomendada.

Idosos

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

(Ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Saxagliptina:

Pacientes idosos (65 a 80 anos) apresentaram valores 23% e 59% maiores para a média geométrica da C_{max} e média geométrica da AUC, respectivamente, para saxagliptina mãe que pacientes jovens (18–40 anos). As diferenças na farmacocinética do metabólito principal entre pacientes idosos e jovens refletiram, de modo geral, as diferenças observadas na farmacocinética da saxagliptina mãe. A diferença entre a farmacocinética da saxagliptina e seu metabólito principal em pacientes jovens e idosos deve-se provavelmente a múltiplos fatores incluindo o declínio na função renal e capacidade metabólica com o aumento da idade. A idade não foi identificada como uma covariável significativa na depuração aparente da saxagliptina e seu metabólito principal em uma análise de modelo de exposição.

Dapagliflozina:

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 ≥ 40 a < 65 anos usando dados de estudos em voluntários saudáveis e pacientes. A média da exposição sistêmica à dapagliflozina (AUC) em pacientes jovens foi estimada como sendo 10,4% menor do que no grupo de referência (IC 90%; 87,9, 92,2%), e 25% maior em pacientes idosos, comparada com o grupo de referência (IC 90%; 123, 129%). Essas diferenças na exposição sistêmica não foram consideradas clinicamente relevantes.

Pediatria e adolescentes

A farmacocinética na população pediátrica não foi estudada.

Sexo

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

QTERN pode ser utilizado independentemente do sexo.

Saxagliptina:

Não houve diferença observada na farmacocinética da saxagliptina entre homens e mulheres. Comparadas com os homens, as mulheres apresentaram exposição aproximadamente 25% maior para o metabolito principal, mas é improvável que esta diferença tenha relevância clínica. O sexo não foi identificado como uma covariável significativa na depuração aparente da saxagliptina e seu metabólito principal em uma análise de modelo de exposição.

Dapagliflozina:

O sexo foi avaliado como uma covariável em um modelo de análise da farmacocinética da população usando dados de estudos em voluntários saudáveis e pacientes. A AUC_{ss} média da dapagliflozina em mulheres (n=619) foi estimada como sendo 22% maior do que em homens (n=634) (IC 90%; 117,124).

Raça

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

QTERN pode ser utilizado independentemente da raça.

Saxagliptina:

A análise do modelo de exposição comparou a farmacocinética da saxagliptina e seu metabólito principal em 309 pacientes brancos com 105 pacientes não brancos (consistindo de seis grupos raciais). Nenhuma diferença

significativa na farmacocinética da saxagliptina e seu metabólito principal foi detectada entre essas duas populações.

Dapagliflozina:

Raça (branca, negra ou Asiática) foi avaliada como uma covariável em um modelo de farmacocinética na população usando dados de estudos de voluntários sadios e pacientes. As diferenças nas exposições sistêmicas entre essas raças foram pequenas. Comparados com brancos (n=1147), os pacientes asiáticos (n=47) não tiveram diferença na média estimada da exposição sistêmica à dapagliflozina (IC 90% faixa; 3,7% menor, 1% maior). Comparados com brancos, os pacientes negros (n=43) tiveram médias estimadas para as exposições sistêmicas 4,9% menor (IC 90% faixa; 7,7% menor, 3,7% menor).

Dados de Segurança Pré-clínicos

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Estudos pré-clínicos de saxagliptina ou dapagliflozina não revelaram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade ou carcinogenicidade.

Saxagliptina:

Estudos de carcinogenicidade de dois anos foram realizados em camundongos e em ratos em doses orais de 50, 250, e 600 mg/kg/dia e 25, 75, 150, e 300 mg/kg/dia, respectivamente. A saxagliptina não induziu tumores em camundongos ou ratos com as doses máximas avaliadas. As maiores doses avaliadas em camundongos foram equivalentes a aproximadamente 900 (machos) e 1210 (fêmeas) vezes a exposição humana na dose humana recomendada de 5 mg/dia (DRH). Nos ratos, as exposições foram aproximadamente 370 (machos) e 2300 (fêmeas) vezes a DRH.

O potencial mutagênico e clastogênico da saxagliptina foi testado em altas concentrações e exposições em uma bateria de estudos de toxicidade genética incluindo um ensaio bacteriano *in vitro* de Ames, um ensaio *in vitro* de citogenética em linfócitos humanos primários, um ensaio *in vivo* oral de micronúcleo em ratos, e um estudo *in vivo* de reparação de DNA por via oral em ratos, e um estudo *in vivo* / *in vitro* oral de citogenética em linfócitos de sangue periférico de rato. A saxagliptina não foi mutagênica ou clastogênica com base nos resultados combinados destes estudos. O metabólito principal não foi mutagênico em um ensaio *in vitro* bacteriano de Ames.

Em um estudo de fertilidade em ratos, os machos foram tratados com doses por gavagem oral de 100, 200, e 400 mg/kg/ dia durante duas semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento, e até o término programado (aproximadamente quatro semanas no total) e as fêmeas foram tratadas com doses por gavagem oral de 125, 300 e 750 mg/kg/dia durante duas semanas antes do acasalamento e até o 7º dia da gestação. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade com a dose de 200 mg/kg/dia (machos) ou 125 mg/kg/dia (fêmeas), resultando em exposições respectivas (AUC) de aproximadamente 630 (machos) e 805 (fêmeas) vezes a exposição humana na DHR. Nas doses máximas tóxicas para a mãe (300 e 750 mg/kg/dia), foi observado aumento da reabsorção fetal (aproximadamente 2150 e 6375 vezes a DHR). Efeitos adicionais no ciclo estral, fertilidade, ovulação, e implantação foram observados com a dose de 750 mg/kg (aproximadamente 6375 vezes a DHR).

Dapagliflozina:

A dapagliflozina não induziu tumores em camundongos ou ratos em qualquer uma das doses avaliadas nos estudos de carcinogenicidade de dois anos. As doses orais em 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 ambos, machos e fêmeas. As maiores doses avaliadas em camundongos foram equivalentes a AUC de múltiplas exposições de aproximadamente 72× (machos) e 105× (fêmeas) a AUC em humanos na DMRH (dose máxima recomendada para humanos) de 10 mg/dia. Em ratos, a AUC das exposições foram de aproximadamente 131× (machos) e 186× (fêmeas) a AUC na DMRH em humanos.

A dapagliflozina foi negativa no ensaio de mutagenicidade de Ames e foi positiva em um ensaio *in vitro* de clastogenicidade, mas apenas na presença de ativação S9 e em concentrações ≥ 100 microg/ml. Vale destacar que a dapagliflozina foi negativa para clastogenicidade *in vivo* em uma série de estudos que avaliaram micronúcleos ou reparo de DNA em ratos com exposições múltiplas $> 2100 \times$ a exposição humana na DMRH. Esses estudos, junto com a falta de achados tumorais nos estudos de carcinogenicidade no rato e camundongos, sustentam que a dapagliflozina não representa um risco de genotoxicidade para humanos.

As mudanças na transcrição genética relacionadas a dapagliflozina foram avaliadas no rim, fígado, tecido adiposo e músculo esquelético de ratos Zucker Diabetic Fatty (ZDF) tratados diariamente com dapagliflozina durante 5 semanas. Esses órgãos foram especificamente selecionados por representarem órgãos alvos no tratamento do diabetes. Não houve evidência de que a dapagliflozina tenha causado mudanças transcricionais previstas como promotoras de tumor.

A dapagliflozina e seu principal metabólito humano (3-O-glicuronídeo) não aumentaram o crescimento *in vitro* de seis linhagens de células de carcinomas de célula transicional (TCC) de bexiga urinária em humanos em

concentrações $\geq 100 \times C_{\max}$ em humanos na DMRH. Em um estudo de xenoenxerto em camundongo, a dapagliflozina administrada diariamente a camundongos *nude* machos e fêmeas implantados com tumores TCC humanos não aumentou significativamente o tamanho dos tumores em exposições de até $75 \times$ e até $0,9 \times$ exposições clínicas na DMRH para dapagliflozina e seu metabólito 3-O-glicuronideo, respectivamente. Esses estudos fornecem evidências de que a dapagliflozina e seu principal metabólito humano não aumentam o crescimento do tumor vesical.

Em um estudo de fenotipagem de 15 meses, não houve evidência de qualquer diferença na sobrevivência, pesos corporais, parâmetros da patologia clínica, ou achados histopatológicos observados entre camundongos KO para SGLT2 e seu homólogo do tipo selvagem (WT). Os camundongos KO para SGLT2 tiveram glicosúria, diferentemente dos camundongos WT. Apesar da glicosúria duradoura, não houve evidência de qualquer alteração da função renal ou alterações proliferativas observadas nos rins ou bexigas urinárias dos camundongos KO para SGLT2. Esses dados sugerem fortemente que altos níveis de glicose na urina não induzem tumores no trato urinário ou aceleram a patologia do trato urinário relacionada à idade.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, foram administradas doses de 15, 75, ou 300/210 mg/kg/dia de dapagliflozina aos machos (a dose de 300 mg/kg/dia foi reduzida para 210 mg/kg/dia depois de 4 dias) e doses de 3, 15, ou 75 mg/kg/dia às fêmeas. A dapagliflozina não teve efeito sobre o acasalamento, fertilidade, ou desenvolvimento embrionário inicial nos machos ou fêmeas tratados com qualquer uma das doses testadas (em múltiplos de exposição $\leq 1708 \times$ e $998 \times$ a DMRH em machos e fêmeas, respectivamente). No entanto, com a dose de 300/210 mg/kg/dia, o peso da vesícula seminal e epidídimo estavam reduzidos; a mobilidade do esperma e a contagem de espermatozoides estavam reduzidas; e havia um pequeno número de espermatozoides morfologicamente anormais.

Teratogenicidade e diminuição do desenvolvimento inicial

Saxagliptina:

A saxagliptina não foi teratogênica em qualquer dose avaliada em ratos ou coelhos. Em altas doses em ratos, a saxagliptina causou um retardo de desenvolvimento menor e reversível na ossificação da pelve fetal com doses ≥ 240 mg/kg/dia (≥ 1560 vezes a AUC da exposição humana na DHR). Toxicidade materna e peso corporal fetal reduzido foram observados com a dose de 900 mg/kg/dia (8290 vezes a DHR). Em coelhos, os efeitos da saxagliptina se limitaram a pequenas variações esqueléticas observadas apenas em doses tóxicas para a fêmea (200 mg/kg/dia, exposições 1420 vezes a DHR).

A saxagliptina administrada às fêmeas de ratos desde o dia 6 da gestação até o dia 20 da lactação resultou em diminuição nos pesos corporais das ninhadas de machos e fêmeas apenas nas doses tóxicas para as fêmeas (≥ 250 mg/kg/dia, em exposições ≥ 1690 vezes a DHR). Nenhuma toxicidade funcional ou no comportamento foi observada nas ninhadas de ratos que receberam saxagliptina em qualquer dose.

Dapagliflozina:

A administração direta de dapagliflozina a ratos jovens recém-desmamados e a exposição indireta durante o final da gravidez e lactação (períodos de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez em relação à maturação renal em humanos) estão associadas com maior incidência e/ou gravidade de dilatações da pelve renal e túbulos na descendência.

Em um estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi administrada diretamente em ratos jovens a partir do dia 21 pós-natal (PN) até o PN 90 em doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/dia, foram relatadas dilatações pélvicas e nos túbulos renais em todas as doses; as exposições dos filhotes na menor dose testada foi $\geq 15 \times$ a DMRH. Esses achados estavam associados com aumentos no peso do rim relacionados à dose e aumento macroscópico do rim observado em todas as doses. As dilatações da pelve renal e dos túbulos observadas em animais jovens não foram totalmente revertidas no prazo de aproximadamente um mês do período de recuperação.

Em um estudo separado de desenvolvimento pré-natal e pós-natal, ratas prenhes receberam as doses a partir do dia 6 da gestação (GD) até o PN 21 (também em doses de 1, 15, ou 75 mg/kg/dia), e os filhotes foram indiretamente expostos *in útero* e durante toda a lactação. Um estudo satélite foi realizado para avaliar as exposições à dapagliflozina no leite e filhotes. Novamente foi observada maior incidência ou gravidade de dilatação da pelve renal na prole adulta das fêmeas tratadas, ainda que somente com a dose de 75 mg/kg/dia (as

exposições associadas da fêmea prenhe e dos filhotes à dapagliflozina foram 1415× e 137×, respectivamente os valores na DMRH em humanos). Toxicidade adicional para o desenvolvimento foi limitada a reduções no peso corporal da prole relacionadas à dose e observadas apenas em doses ≥ 15 mg/kg/dia (associada com exposições da prole que são $\geq 29\times$ os valores humanos na DMRH). Toxicidade materna foi evidente apenas com a dose de 75 mg/kg/dia, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimento no início da dose. O nível sem efeito adverso (NOAEL) para toxicidade no desenvolvimento, 1 mg/kg/dia, está associada com exposição sistêmica múltipla que é aproximadamente 19× o valor na DMRH.

Em estudos adicionais de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada por intervalos coincidentes com os principais períodos de organogênese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna ou no desenvolvimento de coelhos com qualquer uma das doses testadas (20, 60, ou 180 mg/kg/dia); 180 mg/kg/dia está associado com exposição sistêmica múltipla de aproximadamente 1191× a DMRH. Em ratos, a dapagliflozina não foi embriofetal nem teratogênica em doses de até 75 mg/kg/dia (1441× a DMRH). Doses ≥ 150 mg/kg/dia ($\geq 2344\times$ os valores na DMRH) foram associadas a toxicidade materna e no desenvolvimento. A toxicidade materna incluiu mortalidade, sinais clínicos adversos, e diminuição no peso corporal e consumo de alimentos. A toxicidade no desenvolvimento consistiu de aumento da letalidade embriofetal, aumento nas incidências de malformações fetais e variações no esqueleto, e redução do peso corporal do feto. As malformações incluíram uma baixa incidência de malformações de grandes vasos, costelas e centros vertebrais fundidos, e duplicação do manúbrio e centro do esterno. As variações foram principalmente ossificações reduzidas.

Toxicologia animal

Saxagliptina:

A saxagliptina produziu alterações na pele (crostas e/ou ulceração) das extremidades (cauda, dedos, escroto e/ou focinho) e infiltração celular mononuclear microscópica e inflamação em macacos cynomolgus em doses ≥ 2 mg/kg/dia por um a três meses (≥ 7 vezes a exposição humana na DHR). Em um estudo de três meses, na dose de 3 mg/kg/dia (≥ 20 vezes a exposição na DHR) a cicatrização da pele durante o período de administração foi observada com recuperação completa da pele e das alterações microscópicas após um período de recuperação sem o medicamento. Os infiltrados de células mononucleares ou inflamação são considerados como uma exacerbação das alterações de base comumente observadas em macacos. O nível sem efeito para a pele e alterações microscópicas é de 0,3 mg/kg/dia (uma [fêmea] a três [machos] vezes a DHR). Lesões de pele semelhantes não foram observadas em camundongos, ratos ou cães em exposições até 1210, 2300, ou 55 vezes a exposição humana na DHR, respectivamente. As correlações clínicas das lesões da pele em macacos não foram

observadas nos estudos clínicos de saxagliptina em humanos. A saxagliptina produziu fezes com sangue / muco em cães (em exposições ≥ 19 vezes a DHR), com um nível sem efeito de 4 vezes a DHR.

Dapagliflozina:

A maioria dos efeitos observados nos estudos pivotais de toxicidade de dose repetida em ratos e cães foi considerada secundária aos aumentos da glicose urinária farmacologicamente mediada, e incluem diminuição dos pesos corporais e/ou aumento de peso, aumento do consumo de alimentos e aumento do volume de urina devido à diurese osmótica. A dapagliflozina foi bem tolerada quando administrada por via oral a ratos por até seis meses em doses ≤ 25 mg/kg/dia ($\geq 346\times$ as exposições humanas na DMRH) e em cães até por 12 meses em doses de ≤ 120 mg/kg/dia ($\geq 3200\times$ as exposições humanas na DMRH). Ainda, estudos de dose única com dapagliflozina indicaram que o metabólito dapagliflozina 3-O-glicuronídeo teria sido formado em ambos os estudos de toxicidade em ratos e cães em níveis de exposição (AUCs) maiores que, ou aproximadamente iguais, às exposições previstas em humanos para a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo após a administração da dapagliflozina na DMRH. Em ratos, o achado mais importante de toxicidade pré-clínica de aumento de osso trabecular e mineralização do tecido (associados com aumento do cálcio sérico) somente foi observado em múltiplos de alta exposição ($\geq 2100\times$ baseado nas exposições humanas na DMRH). Apesar de atingir exposições múltiplas de $\geq 3200\times$ a exposição humana na DMRH, não foi identificada toxicidade dose limitante ou nos órgãos alvos no estudo de 12 meses em cães.

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

Em um estudo de 3 meses de dose repetida da combinação de saxagliptina e dapagliflozina em ratos, não ocorreram interações toxicológicas ou toxicocinéticas, com um NOAEL na AUC de exposições equivalente a 7 vezes a dose máxima recomendada para humanos (DMRH) para os dois compostos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

QTERN é contraindicado para pacientes com histórico de qualquer reação grave de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes, incluindo anafilaxia ou angioedema após exposição a qualquer inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). **QTERN** é contraindicado para pacientes com histórico de qualquer hipersensibilidade grave à dapagliflozina ou a qualquer um dos excipientes (ver seção Reações de Hipersensibilidade, no item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Qtern é contraindicado para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (definida como TFG_e < 45 ml/min/1,73m²).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

QTERN não é indicado para uso em pacientes com diabetes tipo 1.

Uso em pacientes com insuficiência renal

A eficácia da dapagliflozina na redução da glicemia é dependente da função renal e é reduzida em pacientes com insuficiência renal moderada e provavelmente ausente em pacientes com insuficiência renal grave.

QTERN não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (definido como TFG_e persistentemente < 45 ml/min/1,73 m²) ou doença renal terminal. QTERN não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) ou doença renal terminal e, portanto, não deve ser utilizado por esta população. A função renal deve ser avaliada antes de iniciar QTERN e periodicamente durante o tratamento (Ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

A exposição à dapagliflozina e à saxagliptina é maior em pacientes com insuficiência hepática. Os dados de segurança e eficácia de QTERN em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada são limitados e seu uso em pacientes com insuficiência hepática grave não foi avaliado. Qtern pode ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Qtern não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave.

Uso em pacientes sob risco de depleção de volume

O efeito diurético da dapagliflozina diminui o volume intravascular. Para pacientes sob risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, e antes de iniciar **QTERN**, o status de volume deve ser avaliado e corrigido. A interrupção temporária de **QTERN** deve ser considerada para pacientes que desenvolvem depleção de volume (Ver Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Cetoacidose

QTERN não é recomendado para tratamento de cetoacidose diabética. Há relatos de cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 tomando dapagliflozina e outros inibidores de SGLT2. **QTERN** não está indicado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

Pacientes tratados com **QTERN** que apresentam sinais e sintomas compatíveis com 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 forem inferiores a 14 mmol/l (250 mg/dl). Se houver suspeita de cetoacidose, a descontinuação ou interrupção temporária de **QTERN** deve ser considerada e o paciente deve ser imediatamente avaliado.

Fatores de predisposição para a cetoacidose incluem uma baixa reserva de células beta funcionais resultante de distúrbios pancreáticos (p. ex., diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia pancreática), redução da dose de insulina, diminuição da ingestão calórica ou aumento das necessidades de insulina devido a infecções, doenças ou cirurgia e abuso de álcool. **QTERN** deve ser usado com precaução nestes pacientes.

Uso com medicações conhecidas por causarem hipoglicemia

QTERN não foi estudado em combinação com a insulina. Insulina e secretagogos de insulina, como as sulfonilureias, são conhecidos por causar hipoglicemia. Ambos saxagliptina e dapagliflozina individualmente podem aumentar o risco de hipoglicemia, quando combinado com a insulina ou um secretagogo de insulina. Portanto, uma dose mais baixa de insulina ou secretagogo de insulina pode ser necessária para minimizar o risco de hipoglicemia, se utilizados em combinação com **QTERN** (Ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Fasciíte necrozante do períneo (Gangrena de Fournier)

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).

Urosepse e Pielonefrite

Houveram relatos pós-comercialização de infecções graves do trato urinário incluindo urosepse e pielonefrite que exigiram hospitalização em pacientes recebendo dapagliflozina e outros inibidores de SGLT2. O tratamento com

inibidores de SGLT2 aumenta o risco de infecções do trato urinário. Avalie os pacientes para sinais e sintomas das infecções do trato urinário e trate-os imediatamente, se indicado (Ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Reações de hipersensibilidade

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso de saxagliptina: reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e angioedema. Se houver suspeita de reação grave de hipersensibilidade à saxagliptina, descontinue **QTERN**, avalie outras possíveis causas para o evento, e institua tratamento alternativo para o diabetes (Ver seções 4. CONTRA-INDICAÇÕES e seção e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Pancreatite

Durante a experiência pós-comercialização de saxagliptina, ocorreram relatos espontâneos de reações adversas de pancreatite aguda. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda: dor abdominal persistente e grave. Se houver suspeita de pancreatite, **QTERN** deve ser descontinuado (Ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

No estudo SAVOR, a incidência de eventos declarados de pancreatite foi de 0,3% em pacientes tratados com saxagliptina e pacientes tratados com placebo na população com intenção-de-tratar (Ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Insuficiência cardíaca

No estudo SAVOR, foi observado um aumento na frequência de hospitalização por insuficiência cardíaca nos pacientes tratados com saxagliptina comparado com o placebo, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Deve-se ter cautela se a saxagliptina for usada em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, como história de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal moderada a grave. Os pacientes devem ser orientados quanto aos sintomas característicos da insuficiência cardíaca, e a relatar imediatamente tais sintomas. (Ver Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas).

Artralgia

Dor nas articulações, que pode ser grave, tem sido descrita nos relatos pós-comercialização para os inibidores da DPP4. Os pacientes apresentam alívio dos sintomas após a descontinuação do medicamento e alguns apresentam recorrência dos sintomas com a reintrodução do mesmo ou de outro inibidor da DPP4. O início dos sintomas após o início da terapia medicamentosa pode ser rápido ou pode ocorrer após longos períodos de tratamento. Se um paciente apresentar dor severa nas articulações, a continuação da terapia medicamentosa deve ser avaliada individualmente (ver Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Penfigóide bolhoso

Foram relatados casos pós-comercialização de penfigoide bolhoso que requereram hospitalização com o uso de inibidores de DPP4, incluindo saxagliptina. Nos casos relatados, os pacientes geralmente responderam ao tratamento imunossupressor tópico ou sistêmico e à descontinuação do inibidor de DPP4. Se um paciente desenvolver bolhas ou erosões ao receber **QTERN** e houver suspeita de penfigóide bolhoso, **QTERN** deve ser descontinuado e o encaminhamento a um dermatologista deve ser considerado para diagnóstico e tratamento apropriado (ver item 8. REAÇÕES ADVERSAS).

Idosos

Pelo fato de os pacientes idosos serem mais propensos a uma diminuição da função renal, deve-se ter cuidado com idosos com base na função renal.

A experiência terapêutica com pacientes com 75 anos ou mais é limitada.

Gravidez

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

Não existem estudos adequados e bem controlados de **QTERN**, ou seus componentes isolados, em mulheres grávidas. **QTERN** não deve ser usado durante a gravidez. Se a gravidez for detectada, o tratamento com **QTERN** deve ser descontinuado.

Dapagliflozina:

No período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestre da gravidez, em relação à maturação renal humana, a exposição materna à dapagliflozina em estudos em ratos foi associada com o aumento da incidência e/ou gravidade das dilatações da pelve renal e túbulos renais.

Nos estudos convencionais de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com o período do primeiro trimestre de organogênese não renal em humanos. Nenhuma toxicidade no desenvolvimento foi observada nos coelhos em qualquer dose testada (1191× a dose máxima recomendada em humanos [DMRH]). Nos ratos, a dapagliflozina não foi embriofetal ou teratogênica (1441× a DMRH) na ausência de toxicidade materna.

Saxagliptina:

A saxagliptina atravessou a placenta até o feto após administração em ratas prenhes.

Lactação

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

Não se sabe se **QTERN** ou seus componentes isolados e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano. **QTERN** não deve ser usado por mulheres lactantes.

Dapagliflozina:

Estudos em ratas mostraram excreção da dapagliflozina no leite. Exposições direta e indireta à dapagliflozina em ratos jovens recém-desmamados e durante a fase final da gravidez são associadas ao aumento da incidência e/ou gravidade das dilatações na pelve renal ou túbulos renais na prole, embora as consequências funcionais a longo prazo destes efeitos sejam desconhecidas. Estes períodos de exposição coincidem com uma janela crítica de maturação renal em ratos. Como a maturação funcional dos rins nos seres humanos continua nos primeiros 2 anos de vida, a dilatação da pelve e túbulos renais associada à dapagliflozina observadas em ratos jovens poderia constituir um risco potencial para a maturação renal humana durante os primeiros 2 anos de vida. Além disso, os efeitos negativos sobre o ganho de peso corporal associados à exposição durante a lactação em ratos jovens recém-desmamados sugerem que a dapagliflozina deve ser evitada durante os primeiros 2 anos de vida. (Ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de Segurança Pré-clínicos).

Saxagliptina:

Saxagliptina é secretada no leite de ratas lactantes.

Categoria da Gravidez: C

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Saxagliptina e Dapagliflozina

A falta de interação farmacocinética entre a saxagliptina e a dapagliflozina foi demonstrada em um estudo de interação medicamentosa entre saxagliptina e dapagliflozina. Nenhum ajuste de dose da saxagliptina ou da dapagliflozina é necessário quando as duas drogas são coadministradas.

Não coadministre QTERN com inibidores potentes do citocromo P450 3A4/5 (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina).

Ver os itens de interação medicamentosa para saxagliptina e a dapagliflozina. Em resumo, não há interação medicamentosa clinicamente significativa esperada para saxagliptina ou dapagliflozina.

Saxagliptina

O metabolismo da saxagliptina é mediado principalmente pelo citocromo (CYP) P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Nos estudos *in vitro*, a saxagliptina e seu metabólito principal não inibiram a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4, nem induziram a CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4. Portanto, não é esperado que a saxagliptina altere a depuração metabólica das drogas co-administradas que são metabolizadas por estas enzimas. A saxagliptina não é um inibidor significativo da glicoproteína-P (P-gp), nem um indutor da P-gp.

A ligação às proteínas *in vitro* da saxagliptina e seu metabólito principal no soro humano está abaixo dos níveis mensuráveis. Assim, a ligação às proteínas não tem uma influência significativa sobre a farmacocinética da saxagliptina ou outras drogas.

Efeito de outras drogas na saxagliptina

Em estudos de interações realizados em voluntários sadios, utilizando doses únicas ou múltiplas, a farmacocinética da saxagliptina, seu metabólito principal, ou a exposição aos componentes ativos totais de saxagliptina (droga-mãe + metabólitos), não foi significativamente alterada pela metformina (um transportador de cátions orgânicos humanos [hOCT]-1 e substrato hOCT-2), gliburida (um substrato CYP2C9), pioglitazona (um substrato CYP2C8 [maior] e CYP3A4 [menor]), digoxina (um substrato glicoproteína-P), sinvastatina (um substrato CYP3A4/5), diltiazem (um inibidor moderado da CYP3A4/5), cetoconazol (um potente inibidor da CYP3A4/5 e gp-P), rifampicina (um potente inibidor da CYP3A4/5 e gp-P), omeprazol (um substrato da CYP2C19 [maior] e CYP3A4, um inibidor da CYP2C19, e um indutor da MRP-3), combinação do hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + simeticona (antiácidos formulações antigas), ou famotidina (um inibidor do hOCT-1, hOCT-2, e hOCT-3).

Portanto, a interação significativa da saxagliptina com outros substratos de hOCT-1, hOCT-2, gp-P, CYP2C8, CYP2C9, CYP-2C19, CYP3A4 / 5 e com outros inibidores de hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3, CYP3A4 / 5, CYP2C19, gp-P e com outros indutores de CYP3A4, gp-P, MRP-3, não seriam esperados.

Efeito da saxagliptina sobre outros medicamentos

Em estudos de interações realizados em voluntários sadios, utilizando doses únicas ou múltiplas, a saxagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina (um substrato hOCT-1 e hOCT-2), gliburida (um substrato CYP2C9), pioglitazona (um substrato CYP2C8), digoxina (um substrato da gp-P), sinvastatina (um substrato CP3A4/5), diltiazem (um inibidor moderado da CYP3A4/5), cetoconazol (um inibidor potente da CYP3A4/5 e da gp-p). Portanto, a saxagliptina não é um inibidor clinicamente significativo da via transportadora de hOCT-1, hOCT-2, P-gp e nem da via metabólica mediada por CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4/5.

Contraceptivos orais: a coadministração de doses múltiplas de saxagliptina, uma vez ao dia (5 mg) e Orto-Cyclen®¹ (0,035 mg etinil estradiol/0,250 mg norgestimato), um contraceptivo oral combinado para uso por 21 dias, não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio do principal componente ativo estrogênico, etinil estradiol, ou do principal componente ativo progestina, norelgestromina. Quando a saxagliptina foi

coadministrada com Orto-Cyclen®, a AUC no plasma de norgestrel, um metabólito ativo de norelgestromin, foi aumentada em 13% e a C_{max} no plasma de norgestrel foi aumentada em 17%. Esta alteração de pequena magnitude na AUC e C_{max} de norgestrel não é considerada de significância clínica. Com base nesses achados, não é esperado que a saxagliptina altere de forma significativa a farmacocinética de um contraceptivo oral combinado de um estrógeno/progestina.

Dapagliflozina

O metabolismo da dapagliflozina é mediado principalmente pela conjugação glicuronídea dependente de 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. Portanto não é esperado que a dapagliflozina altere a depuração metabólica das drogas co-administradas que são metabolizadas por essas enzimas, e não é esperado que as drogas 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 para o transportador ativo OAT3. A dapagliflozina ou a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo não inibiu de forma significativa os transportadores ativos P-gp, OCT2, OAT1, ou OAT3. No geral, é pouco provável que a dapagliflozina afete a farmacocinética das medicações substratos da P-gp, OCT2, OAT1, ou OAT3 administradas concomitantemente.

Efeito de outras drogas sobre a dapagliflozina

Em estudos de interações realizados em voluntários sadios, usando principalmente doses únicas, a farmacocinética da dapagliflozina não foi alterada significativamente pela metformina (an hOCT-1 and hOCT-2 substrate), pioglitazona (um substrato da CYP2C8 [maior] e CYP3A4 [menor]), sitagliptina (um substrato da hOAT-3, e um substrato da glicoproteína P), glimepirida (um substrato CYP2C9), voglibose (um inibidor da α -glicosidase), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana ou sinvastatina (um substrato CYP3A4/5). Portanto, uma interação significativa da dapagliflozina com outros substratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e outro inibidor da α -glucosidase não é esperada.

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

Após a coadministração da dapagliflozina com a rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de drogas) ou ácido mefenâmico (um inibidor da UGT1A9), foi observada uma redução de 22% e um aumento de 51%, respectivamente, na exposição sistêmica da dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo sobre a excreção de glicose na urina de 24 horas em qualquer um dos casos. Não é recomendado ajuste da dose de dapagliflozina quando a dapagliflozina é coadministrada com rifampicina ou com ácido mefenâmico.

Efeito da dapagliflozina sobre outras drogas

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.

Em estudos de interações realizados em voluntários sadios, usando principalmente dose única, a dapagliflozina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina (um substrato de hOCT-1 e hOCT-2), pioglitazona (um substrato CYP2C8 [maior] e CYP3A4 [menor]), sitagliptina (um substrato hOAT-3 e gp-P), glimepirida (um substrato CYP2C9), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana, dígoxina (um substrato gp-P) ou varfarina (S-varfarina é um substrato CYP2C). Portanto, a dapagliflozina não é um inibidor clinicamente significativo das vias de transporte de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, gp-P e nem do metabolismo mediado pelos CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

A coadministração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) e sinvastatina (40 mg) (um substrato do CYP3A4), não afetou a C_{max} da sinvastatina, mas aumentou a AUC em 20%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

A coadministração de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente as respostas farmacodinâmicas no estado estacionário para a bumetanida (excreção urinária de sódio, volume urinário) em indivíduos saudáveis.

A dapagliflozina não afetou a atividade anticoagulante da varfarina (um substrato do CYP2C19) medida pelo tempo de protrombina (International Normalized Ratio [INR])

Outras interações

Os efeitos do tabagismo, dieta, fitoterápicos, e uso de álcool sobre a farmacocinética da saxagliptina e dapagliflozina não foram estudados especificamente.

Interferência no Ensaio 1,5-anidroglicitol (1,5.AG)

O monitoramento do controle glicêmico através do ensaio 1,5-AG não é recomendado, pois as medidas de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico de pacientes que utilizam inibidores da SGLT2. Utilize métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

QTERN deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° C a 30° C).

QTERN tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

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

QTERN 5 mg/10 mg é um comprimido de cor marrom claro a marrom, biconvexo, redondo com 0,8 cm, revestido, com 5/10 impresso de um lado e 1122 impresso do outro, em tinta azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada de **QTERN** é de um comprimido 5 mg de saxagliptina/10 mg de dapagliflozina ao dia, em qualquer horário, com ou sem alimentação. O comprimido deve ser engolido por inteiro.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A dose máxima diária de **QTERN** é de 5 mg/10mg/dia, ou seja, 1 comprimido ao dia.

Populações Especiais

Pacientes com insuficiência renal:

QTERN pode ser usado por pacientes com insuficiência renal leve (definida como TFG_e > 60 ml/min/1,73 m²).

A eficácia glicêmica da dapagliflozina é dependente da função renal. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com **QTERN** e periodicamente após o início do tratamento. **QTERN** não deve ser usado por pacientes com insuficiência renal moderada a grave (definida como TFG_e persistentemente < 45 ml/min/1,73m²) ou por pacientes com doença renal terminal (DRT) (Ver Seções 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Pacientes com insuficiência hepática:

QTERN pode ser usado por pacientes com insuficiência hepática. A segurança e eficácia de **QTERN** não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Ver Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Não é recomendada a utilização de **Qtern** em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes pediátricos e adolescentes:

A segurança e a eficácia de **QTERN** em pacientes pediátricos e adolescentes (< 18 anos de idade) não foram estabelecidas.

Pacientes Idosos:

Pelo fato de os pacientes idosos estarem mais propensos à diminuição da função renal, deve-se ter cuidado com idosos com base em sua função renal (Ver Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes sob risco de depleção de volume:

Em pacientes com depleção de volume, é recomendada a correção desta condição antes do início do tratamento com **QTERN** (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Potentes inibidores da enzima CYP3A4/5:

Não coadministre QTERN com inibidores potentes do citocromo P450 3A /5 (CYP3A4/5) (por exemplo, cetoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Perfil de segurança da combinação saxagliptina/dapagliflozina

A segurança do uso combinado de 5 mg de saxagliptina e 10 mg de dapagliflozina foi avaliada em 1.169 pacientes adultos com diabetes tipo 2 (DM2) em um conjunto integrado de segurança de três estudos clínicos de fase 3 com controle ativo/placebo até por 52 semanas (Ver Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). As análises agrupadas dos três estudos de segurança em 1.169 pacientes adultos são citadas neste documento como a análise de segurança agrupada: saxagliptina e dapagliflozina mais metformina (492 pacientes; dados agrupados dos estudos CV181169, CV181168 e MB102129); saxagliptina mais metformina (336 pacientes, dados agrupados dos estudos CV181169 e MB102129); e dapagliflozina mais metformina (341 pacientes; dados agrupados dos estudos CV181169 and CV181168).

Lista das reações adversas para a combinação saxagliptina/dapagliflozina:

As reações adversas são apresentadas na Tabela 7 e estão listadas por frequência:

Tabela 7. Reações Adversas Relatadas em $\geq 2\%$ dos Pacientes Tratados

Frequência	Termo Preferido
Muito comum (> 1/10)	Infecção do trato respiratório superior ^{1*}

Comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Infecção do trato urinário ^{2*} , infecção genital ³ , gastroenterite ^{**} , diarreia, vômitos ^{**} , dor lombar, artralgia, dor de cabeça dislipidemia ^{4*} , poliúria ^{5**}
--------------------------	---

* Reações adversas relatadas em ≥5% dos pacientes tratados na análise conjunta de segurança incluem: infecção das vias aéreas superiores, infecção do trato urinário e dislipidemia.

** Gastroenterite, vômitos, e poliúria foram indicados em ≥ 2% de indivíduos tratados com qualquer um dos monocomponentes e ≥ 1% mais que placebo.

¹Infecção do trato respiratório superior inclui os seguintes termos relatados: nasofaringite, influenza, infecção das vias aéreas superiores, faringite, rinite, sinusite, faringite bacteriana, amigdalite, amigdalite aguda, laringite, faringite viral, e infecção viral das vias aéreas superiores.

²Infecção do trato urinário inclui os seguintes termos preferidos relatados: infecção do trato urinário, infecção do trato urinário por *Escherichia*, prostatite e pielonefrite.

³Infecção genital inclui os seguintes termos preferidos relatados: infecção fúngica vulvovaginal, balanopostite, infecção genital por fungo, infecção vaginal e vulvovaginite.

⁴Dislipidemia inclui os seguintes termos preferidos relatados: dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

⁵Poliúria inclui os seguintes termos preferidos relatados: poliúria, e polaciúria.

A cetoacidose diabética foi identificada com uma frequência rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$), com base na taxa anual, em um grande estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 (DECLARE).

Estudos clínicos adicionais de até 52 semanas em indivíduos adultos compararam a terapia de combinação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina a comparadores ativos/placebo de insulina basal, sitagliptina, 1-6 mg de glimepirida (uma sulfonilureia), com todos os braços comparadores com um histórico de ≥ 1.500 mg de metformina. Os resultados de segurança destes estudos continuam a demonstrar que a associação de saxagliptina e dapagliflozina mais metformina é bem tolerada e é consistente com os perfis de segurança conhecidos para a análise de segurança agrupada da combinação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina e seus monocomponentes.

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

Infecções genitais

Os eventos adversos relatados de vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas a partir da análise agrupada refletiram o perfil de segurança com dapagliflozina. Os EAs de infecção genital foram relatados em 3,0% dos pacientes no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 0,9% no grupo saxagliptina mais metformina e 5,9% dos pacientes no grupo dapagliflozina mais metformina. A maior parte das infecções genitais foi relatada em mulheres (84% dos pacientes com uma infecção genital), e foram de intensidade leve ou moderada, ocorrência única; e a maioria dos pacientes continuou com a terapia.

Infecções do Trato Urinário

Na análise de segurança agrupada, as ITUs foram equilibradas entre os três grupos de tratamento: 5,7% no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 7,4% no grupo saxagliptina mais metformina e 5,6% no grupo dapagliflozina mais metformina. A maioria dos eventos adversos de infecção do trato urinário foi relatada em mulheres (81% das pacientes com ITU), e foram de intensidade leve ou moderada; e a maioria dos pacientes continuou com a terapia.

Cetoacidose diabética (CAD)

Em um grande estudo sobre resultados cardiovasculares com dapagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 (DECLARE), em que 8574 pacientes receberam dapagliflozina 10 mg e 8569 pacientes receberam placebo, com um tempo médio de exposição de 48 meses, eventos de CAD foram relatados em 27 pacientes no grupo que recebeu 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 tinham tratamento concomitante com insulina no momento do evento. Os fatores precipitantes para a CAD ocorreram conforme o esperado em uma população com diabetes mellitus tipo 2 (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Hipoglicemia

A incidência geral de hipoglicemia (todos os eventos notificados incluindo aqueles de laboratório central $GJ \leq 3,9$ mmol/l [70mg/dl] foi baixa (2,0%) em pacientes tratados com saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg (terapia de combinação) com metformina de base, 0,6 % no grupo saxagliptina mais metformina, e 2,3 % no

grupo dapagliflozina mais metformina. Nenhum episódio de hipoglicemia importante (definido como um episódio sintomático com glicose sérica < 3,0 mmol/l [54mg/dl] que requer assistência externa) foi relatado, e nenhum paciente descontinuou o tratamento em estudo devido à hipoglicemia.

A terapia de combinação mais metformina apresentou menores taxas de incidência de hipoglicemia comparativamente à insulina ou SU. As taxas de incidência global de hipoglicemia para um estudo de 24 semanas foram de 12,7% para a terapia combinada mais metformina versus 33,1% para a insulina mais metformina sem SU. As taxas de incidência global de hipoglicemia para dois estudos de 52 semanas comparando a terapia combinada mais metformina à glimepirida (SU) foram: para o 1º estudo) 4,2% para a terapia combinada mais metformina versus 27,9% para glimepirida mais metformina e 2,9% para dapagliflozina mais metformina; para o 2º estudo, 18,5% para a terapia combinada com metformina versus 43,1% para a glimepirida mais metformina.

Não foram reportados episódios de hipoglicemia grave em estudos com a terapia combinada mais metformina e nenhum indivíduo descontinuou o tratamento em estudo devido à hipoglicemia

Depleção de Volume

Os eventos relacionados à depleção de volume (hipotensão, desidratação e hipovolemia) refletiram os eventos adversos com a dapagliflozina e foram relatados em dois pacientes (0,4%) no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina (EAS de síncope e um EA de diminuição do débito urinário), e 3 pacientes (0,9%) no grupo dapagliflozina mais metformina (2 EAs de síncope e 1 de hipotensão).

Eventos Relacionados à Função Renal Diminuída

Na análise de segurança agrupada, a incidência de EAs relacionados à diminuição da função renal foi de 2,0% dos pacientes no grupo saxagliptina e dapagliflozina mais metformina, 1,8% dos pacientes no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,6% dos pacientes no grupo dapagliflozina + metformina. Os pacientes com EAs de insuficiência renal tinham valores médios mais baixos de TFGe no basal de 61,8 ml/min/1,73m² comparado com 93,6 ml/min/1,73m² na população geral. A maioria dos eventos foi considerada não séria, de intensidade leve ou moderada e resolvida.

A variação na TFGe média desde o basal na Semana 24 foi -1,17 ml/min/1,73 m² no grupo saxagliptina e dapagliflozina mais metformina, -0,46 ml/min/1,73 m² no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,81 ml/min/1,73 m² no grupo dapagliflozina mais metformina.

Segurança Cardiovascular

Os eventos CV que foram avaliados e confirmados como eventos CV foram relatados em um total de 1,0% dos pacientes no grupo saxagliptina e dapagliflozina mais metformina; 0,6% no grupo saxagliptina + metformina; e 0,9% no grupo dapagliflozina mais metformina.

Malignidades

Combinação saxagliptina/dapagliflozina

Neoplasias malignas e não especificadas foram relatadas em três pacientes inclusos nos dados agrupados de segurança. Esses incluíram eventos adversos de neoplasia gástrica, câncer pancreático com metástases hepáticas, e carcinoma de mama ductal invasivo no grupo saxagliptina e dapagliflozina mais metformina. Considerando a curta latência entre a primeira exposição ao medicamento e o diagnóstico do tumor, uma relação causal a qualquer tipo específico de tumor é considerada improvável.

Dapagliflozina:

No agrupamento de 21 estudos, com controle ativo e placebo, a proporção geral de pacientes com tumores malignos ou não especificados foi semelhante entre aqueles tratados com dapagliflozina (1,50%) e placebo/comparador (1,50%), e não houve sinal de carcinogenicidade ou mutagenicidade nos dados em animais (Ver Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Ao considerar os casos de tumores que ocorreram em diferentes sistemas de órgãos, o risco relativo associado com dapagliflozina ficou acima de 1 para alguns tumores (p.ex., bexiga e mama) e abaixo de 1 para outros (p.ex., sangue e linfático, ovário, e trato renal). Nem o aumento nem a diminuição no risco foram estatisticamente significativos em qualquer um dos sistemas de órgãos. Considerando a falta de achados de tumores nos estudos pré-clínicos, assim como a curta latência entre a primeira exposição ao medicamento e o diagnóstico do tumor, uma relação causal a qualquer tipo específico de tumor é considerada improvável.

Sinais vitais

A variação média em relação ao basal nas frequências cardíacas entre os três grupos de tratamento foi semelhante. Consistentemente com seus efeitos diuréticos leves, os tratamentos que contêm dapagliflozina foram associados a reduções maiores na pressão arterial sistólica e diastólica. Os pequenos efeitos na pressão arterial foram

consistentes com o passar do tempo. Uma proporção semelhante de pacientes em cada um dos três grupos de tratamento atingiu pressão arterial sistólica < 130 mmHg e pressão arterial diastólica < 80 mmHg.

Achados Laboratoriais

Diminuição na contagem de linfócitos

Saxagliptina:

No conjunto de cinco estudos controlados com placebo, uma pequena redução na média da contagem absoluta de linfócitos foi observada, aproximadamente 100 células/microL em relação ao placebo. A média da contagem de linfócitos absolutos se manteve estável com a administração diária por até 102 semanas de duração. A diminuição média na contagem absoluta de linfócitos não foi associada com reações adversas clinicamente relevantes.

Lipídios

Os dados dos braços de tratamento com saxagliptina e dapagliflozina mais metformina dos três estudos de Fase 3, demonstraram tendência de aumentos na média percentual em relação ao basal no C-Total (variando de 0,4% a 3,8%), C-LDL (variando de 2,1 a 6,9 %) e C-HDL (variando de 2,3 a 5,4%) junto com reduções na média percentual em relação ao basal nos triglicérides (variando de -3,0% a -10,8%).

Hematócrito

Dapagliflozina:

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

Fósforo inorgânico sérico

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

Experiência Pós-comercialização:

Saxagliptina:

Durante a experiência pós-comercialização, foram relatadas as seguintes reações adversas com o uso da saxagliptina: pancreatite aguda, artralgia, penfigóide bolhoso e reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, e urticária. Pelo fato dessas reações serem relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de modo confiável suas frequências.

Dapagliflozina:

Durante a experiência pós-comercialização, as reações adversas a seguir foram reportadas com o uso da dapagliflozina.

Tabela 8: As reações adversas a seguir foram identificadas durante a experiência pós-comercialização da dapagliflozina:

Classe de Sistema de órgãos	Frequência
Termo Preferido	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Erupção cutânea (<i>rash</i>)*	Desconhecida*
Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)	Desconhecida**

*Erupção cutânea (*rash*) 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 e erupção eritematosa

**Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência. Em estudos clínicos controlados por placebo e por ativo (dapagliflozina, N=5936, Todo o controle, N=3403), a frequência de erupção cutânea foi semelhante para dapagliflozina (1.4%) e Todo o controle (1.4%), respectivamente, correspondendo à frequência 'Comum', isto é $\geq 1/100$ to $< 1/10$.

** Em um estudo de desfecho cardiovascular (DECLARE), incluindo 17160 pacientes, os pacientes randomizados para dapagliflozina apresentaram menos Gangrena de Fournier em comparação com pacientes randomizados para placebo (1 *versus* 5).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Não existem informações disponíveis sobre a superdosagem de **QTERN**. Em caso de uma superdosagem, o tratamento apropriado de suporte deve ser iniciado conforme indicado pela condição clínica do paciente. A saxagliptina e seu metabólito principal são removidos por hemodiálise (23% da dose em quatro horas). A remoção da dapagliflozina pela hemodiálise não foi estudada.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0273

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon – Estados Unidos da América

Embalado por:

AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje - Suécia

Ou

AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Newark – Delaware - EUA



Importado 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 MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são de propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

QTE012

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/08/2022.

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578



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
11/03/2020	0740291201	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	01/08/2016	2134857/16-0	1460 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Nova Associação no País	07/10/2019	Bula Inicial	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7
			11/03/2020	0740291201	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/03/2020	2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7
13/05/2020	1492596206	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/2020	1492596206	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/2020	2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Métodos de Administração	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7
05/06/2020	1782654203	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/06/2020	1782654203	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/06/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7

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
23/04/2021	1552279212	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/04/2021	1552279212	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/04/2021	Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7
16/07/2021	2770274210	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	09/07/2021	2669670213	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	09/07/2021	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7
27/09/2021	3813081214	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/12/2020	4389355/20-4	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	13/09/2021	Resultados de Eficácia Contraindicaçõe s Advertências e precauções Posologia e modo de usar Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	Identificação do medicamento Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e precauções Interações medicamentosas Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5/10mg x 30 Comprimidos revestidos de 5/10mg x 7