

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém cloridrato de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 40 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, redondo 0,8 cm, biconvexo, castanho claro a castanho, com a impressão “5/10” numa face e impressão “1122” na outra face, em tinta azul.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Qtern, associação de dose fixa de saxagliptina e dapagliflozina, é indicado em adultos com idade igual e superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2:

- para melhorar o controlo da glicemia quando metformina e/ou sulfonilureia (SU) e um dos monocomponentes de Qtern, não proporcionam o controlo adequado da glicemia,
  - quando já estão a ser tratados com a associação livre de dapagliflozina e saxagliptina.
- (Ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1 para informação disponível sobre as associações estudadas).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada é um comprimido de 5 mg saxagliptina/10 mg dapagliflozina uma vez por dia (ver secções 4.5 e 4.8).

#### Dose esquecida

Se uma dose não for tomada e faltarem  $\geq 12$  horas para a dose seguinte, a dose deve ser tomada. Se uma dose não for tomada e faltarem  $< 12$  horas para a dose seguinte, a dose não tomada deve ser ignorada e a próxima dose deve ser tomada à hora habitual.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Qtern não deve ser iniciado em doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min e deve ser descontinuado com TFG persistentemente abaixo de 45 ml/min. Também não deve ser utilizado em doentes com doença renal terminal (DRT) (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Não se recomenda ajuste de dose com base na função renal.

##### *Compromisso hepático*

Este medicamento pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Doentes com compromisso hepático moderado devem ser avaliados antes do início e durante o tratamento.

Não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

#### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não é recomendado ajuste de dose com base na idade. A função renal e o risco de depleção de volume devem ser tidos em consideração (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes entre 0 a < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Qtern é tomado oralmente uma vez por dia. Pode ser tomado em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos. O comprimido é para ser engolido inteiro.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ou a qualquer inibidor do co-transportador sódio-glucose 2 (SGLT2) (ver secções 4.4, 4.8 e 6.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda; dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, este medicamento deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com uma história de pancreatite.

Durante a experiência de pós-comercialização da saxagliptina, foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda (ver secção 4.8).

#### Compromisso renal

A eficácia glicémica de dapagliflozina é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e está provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2). Em indivíduos com compromisso renal moderado (TFG < 60 ml/min), uma proporção maior de indivíduos tratados com dapagliflozina teve reações adversas de aumento de creatinina, fósforo, hormona paratiroide (HPT) e hipotensão, comparado com placebo. Não se recomenda iniciar este medicamento em doentes com uma TFG < 60 ml/min e deve ser descontinuado com TFG persistentemente abaixo de 45 ml/min. A associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina não foi estudada em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min) ou doença renal terminal (DRT).

Recomenda-se monitorização da função renal da seguinte forma:

- Antes de iniciar este medicamento e depois, pelo menos, uma vez por ano (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Antes de iniciar medicação concomitante que pode reduzir a função renal e depois periodicamente.

- Para função renal próxima de compromisso renal moderado, pelo menos 2 a 4 vezes por ano. Se a função renal persistentemente diminuir abaixo de TFG < 45 ml/min, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado.

#### Utilização em doentes com risco de depleção de volume e/ou hipotensão

Devido ao mecanismo de ação de dapagliflozina, este medicamento aumenta a diurese associada que pode originar uma diminuição modesta na tensão arterial observada em estudos clínicos (ver secção 5.1). Que pode ser mais pronunciada em doentes com concentrações muito elevadas de glucose no sangue.

Recomenda-se precaução em doentes para os quais a diminuição da tensão arterial induzida pela dapagliflozina pode representar um risco, tais como doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com uma história de hipotensão ou doentes idosos.

No caso de intercorrências, que possam levar à depleção de volume (p.ex. doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p.ex. exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito e dos eletrólitos). Recomenda-se a interrupção temporária do tratamento com este medicamento em doentes que desenvolvem depleção de volume até esta condição ser corrigida (ver secção 4.8).

#### Utilização em doentes com compromisso hepático

A experiência em ensaios clínicos em doentes com compromisso hepático é limitada. A exposição à dapagliflozina e à saxagliptina é aumentada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2). A associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina pode ser utilizada em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Doentes com compromisso hepático moderado devem ser avaliados antes do início e durante o tratamento. Este medicamento não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

#### Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos apresentando risco de vida e fatais, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina. Em alguns dos casos a condição apresentada foi atípica observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/litro (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de dapagliflozina.

Deverá ser considerado risco de cetoacidose diabética no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga ou sonolência invulgares. Se ocorrerem estes sintomas os doentes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose, independentemente do nível de glicemia.

Nos doentes em que se suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com este medicamento deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas *major* ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de cetona nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de cetona no sangue em vez de na urina. O tratamento com dapagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, devem ser tidos em consideração na história clínica do doente os fatores que possam predispor a cetoacidose.

Os doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem doentes com uma baixa reserva funcional da célula-beta (p.ex. doentes com diabetes tipo 2 com péptido-C diminuído ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com aumentos nas necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não se recomenda reiniciar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia enquanto tomavam inibidor do SGLT2, a menos que claramente se identifique e se resolva outro fator precipitante.

A segurança e a eficácia da associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Nos estudos de diabetes *mellitus* tipo 1 com dapagliflozina, a CAD foi notificada com frequência frequente.

#### Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos raros de fasciite necrotizante do períneo (também designada por «gangrena de Fournier») em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2 (ver secção 4.8). É uma reação rara mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasciite necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Qtern deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

#### Reações de hipersensibilidade

Este medicamento não pode ser utilizado em doentes que já tiveram uma reação de hipersensibilidade grave a um inibidor da DPP-4 ou a um inibidor do SGLT2 (ver secção 4.3).

Durante a experiência pós-comercialização com saxagliptina, incluindo notificações espontâneas e ensaios clínicos, foram notificadas as seguintes reações adversas com a utilização da saxagliptina: reações de hipersensibilidade graves incluindo reação anafilática, choque anafilático, e angioedema. Este medicamento deverá ser descontinuado se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade grave. O acontecimento deverá ser avaliado e deverá ser instituído tratamento alternativo para a diabetes (ver secção 4.8).

#### Infeções das vias urinárias

A excreção urinária de glucose pode estar associada com o aumento do risco de infeção do trato urinário; pelo que, a interrupção temporária deste medicamento deve ser considerada quando se trata pielonefrite ou urosepsis.

#### Idosos ( $\geq 65$ anos)

Os doentes idosos podem estar em maior risco de depleção de volume e é mais provável estarem tratados com diuréticos.

Nos doentes idosos, é mais provável que exista compromisso da função renal, e/ou de serem tratados com medicamentos anti-hipertensores que podem causar alterações na função renal como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores tipo 1 do recetor da angiotensina II

(ARA). As recomendações são idênticas às da monitorização da função renal e aplicam-se a doentes idosos bem como a todos os doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

A experiência terapêutica com este medicamento em doentes com idade igual e superior a 65 anos é limitada, e muito limitada em doentes com idade igual e superior a 75 anos.

#### Afeções cutâneas

Foram notificadas lesões ulcerativas e necróticas na pele das extremidades de macacos em estudos toxicológicos não-clínicos com saxagliptina (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos com saxagliptina não foram observadas lesões cutâneas com maior incidência. Foram descritas erupções cutâneas em notificações pós-comercialização na classe dos inibidores da DPP-4. A erupção cutânea foi também observada como uma reação adversa para este medicamento (ver secção 4.8). Por conseguinte, e em linha com a rotina de avaliação do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções da pele, tais como vesículas, ulcerações ou erupções cutâneas.

#### Penfigoide bolhoso

Foram notificados casos de pós comercialização de penfigoide bolhoso que requerem hospitalização com a utilização do inibidor da DPP-4, incluindo saxagliptina. Nos casos notificados, os doentes geralmente responderam ao tratamento imunossupressor tópico ou sistémico e à descontinuação do inibidor da DPP-4. Se um doente desenvolver bolhas ou erosões enquanto recebe saxagliptina e houver suspeita de penfigoide bolhoso, este medicamento deve ser descontinuado e deve ser considerado o encaminhamento a um dermatologista para diagnóstico e tratamento adequado (ver secção 4.8).

#### Insuficiência cardíaca

Não existe experiência com a dapagliflozina em ensaios clínicos na classe IV da NYHA. A experiência nas classes III-IV da NYHA com a saxagliptina é limitada.

No ensaio SAVOR, foi observado um pequeno aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca nos doentes tratados com saxagliptina em comparação com placebo, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal (ver secção 5.1). Uma análise adicional não evidenciou um efeito de diferenciação entre as classes da NYHA.

Recomenda-se precaução se a associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina for utilizada em doentes que têm fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, tais como história de insuficiência cardíaca ou compromisso renal moderado a grave. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de insuficiência cardíaca e devem notificar imediatamente esses sintomas.

#### Artralgia

Em relatórios pós-comercialização para inibidores da DPP-4, tem sido notificada dor articular, que pode ser grave (ver secção 4.8). Os doentes sentiram alívio dos sintomas após descontinuação do medicamento e alguns sentiram recorrência dos sintomas com a reintrodução do mesmo ou de outro inibidor da DPP-4. O aparecimento de sintomas após o início da terapêutica pode ser rápido ou pode ocorrer após longos períodos de tratamento. Se um doente apresentar dor articular grave, a continuação da terapêutica deve ser avaliada individualmente.

#### Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos, tais como doentes que foram submetidos a transplante de órgãos ou doentes diagnosticados com a síndrome da imunodeficiência humana, não foram estudados no programa clínico da saxagliptina. O perfil de eficácia e segurança da associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina não foi estabelecido nestes doentes.

### Amputações dos membros inferiores

Em ensaios clínicos de longa duração a decorrer com outro inibidor SGLT2, foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés). Desconhece-se se isto constitui um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes com diabetes é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés.

### Utilização com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia

Tanto a saxagliptina como a dapagliflozina podem individualmente aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizadas em associação com um secretagogo de insulina. Se este medicamento for utilizado em combinação com um secretagogo de insulina (sulfonilureia), pode ser necessária uma redução da dose de sulfonilureia para minimizar o risco de hipoglicemia (ver secção 4.8).

### Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao mecanismo de ação de dapagliflozina, os doentes a tomar este medicamento irão apresentar testes positivos para a glucose na sua urina.

### Utilização com indutores potentes do CYP3A4

A utilização de indutores do CYP3A4 como a carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, e rifampicina podem diminuir o efeito redutor glicémico deste medicamento. O controlo glicémico deverá ser avaliado quando Qtern é utilizado concomitantemente com um indutor potente do CYP3A4/5 (ver secção 4.5).

### Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações farmacodinâmicas

#### Diuréticos

A dapagliflozina pode aumentar o efeito diurético da tiazida e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

#### Utilização com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia

Se este medicamento for utilizado em combinação com um secretagogo de insulina (sulfonilureia), pode ser necessária uma redução da dose de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

### Interações farmacocinéticas

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

*Dapagliflozina:* O metabolismo da dapagliflozina é feito principalmente através de conjugação do glucuronido mediado pela UDP glucuroniltransferase 1A9 (UGT1A9).

#### Interações com outros antidiabéticos orais ou medicamentos cardiovasculares

*Saxagliptina:* A saxagliptina não alterou significativamente a farmacocinética de dapagliflozina, metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, diltiazem ou sinvastatina. Estes medicamentos não alteraram a farmacocinética da saxagliptina ou do seu metabolito ativo principal.

*Dapagliflozina:* A dapagliflozina não alterou significativamente a farmacocinética de saxagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan ou sinvastatina. Estes medicamentos não alteraram a farmacocinética da dapagliflozina.

#### Efeito de outros medicamentos sobre a saxagliptina ou a dapagliflozina

*Saxagliptina:* A administração concomitante de saxagliptina com o diltiazem, um inibidor moderado do CYP3A4/5, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de saxagliptina cerca de 63% e 2,1-vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram cerca de 44% e 34%, respetivamente. Estes efeitos farmacocinéticos não são clinicamente significativos e não requerem ajuste de dose.

A administração concomitante de saxagliptina com o cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de saxagliptina em cerca de 62% e 2,5-vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram em cerca de 95% e 88%, respetivamente. Estes efeitos farmacocinéticos não são clinicamente significativos e não requerem ajuste de dose.

A administração concomitante de saxagliptina com a rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de saxagliptina em cerca de 53% e 76%, respetivamente. A exposição do metabolito ativo e a inibição da atividade plasmática da DPP-4 num intervalo de dose não foram influenciadas pela rifampicina (ver secção 4.4).

A administração concomitante de saxagliptina e indutores do CYP3A4/5, que não a rifampicina (tais como a carbamazepina, dexametasona, fenobarbital e fenitoína) não foi estudada e pode resultar numa concentração plasmática reduzida de saxagliptina e numa concentração aumentada do seu metabolito principal. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente avaliado quando a saxagliptina é utilizada concomitantemente com um indutor potente do CYP3A4/5.

Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, nem a farmacocinética de saxagliptina nem do seu metabolito principal foram significativamente alterados pela metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, sinvastatina, omeprazol, antiácidos ou famotidina.

*Dapagliflozina:* Após administração concomitante de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos) foi observada uma redução de 22% na exposição sistémica (AUC) de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glucose nas 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico. Não é esperado um efeito clinicamente relevante com outros indutores (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Após administração concomitante de dapagliflozina com ácido mefenâmico (um inibidor do UGT1A9), foi observado um aumento de 55% na exposição sistémica de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glucose nas 24-horas.

#### Efeito de saxagliptina ou dapagliflozina sobre outros medicamentos

*Saxagliptina:* A saxagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, glibenclamida (um substrato do CYP2C9), pioglitazona [um substrato do CYP2C8 (*major*) e CYP3A4 (*minor*)], digoxina (um substrato da P-gp), sinvastatina (um substrato do CYP3A4), dos componentes ativos de um contraceutivo oral combinado (etinilestradiol e norgestimato), diltiazem ou cetoconazol.

*Dapagliflozina:* Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, nos quais se utilizou principalmente o esquema de dose única, a dapagliflozina não alterou a farmacocinética da



metformina, pioglitazona [um substrato do CYP2C8 (*major*) e CYP3A4 (*minor*)], sitagliptina, glimepirida (um substrato do CYP2C9), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan, digoxina (um substrato da P-gp) ou varfarina (S-varfarina, um substrato do CYP2C9), ou os efeitos anticoagulantes da varfarina medidos pela Razão Normalizada Internacional (RNI). A associação de uma dose única de dapagliflozina 20 mg e sinvastatina (um substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 19% na AUC de sinvastatina e num aumento de 31% na AUC do ácido de sinvastatina. O aumento da exposição de sinvastatina e do ácido de sinvastatina não foram considerados clinicamente relevantes.

#### Interferência com o teste 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o teste 1,5-AG dado que as determinações do 1,5-AG não são fiáveis na avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores SGLT2. Recomenda-se a utilização de métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de saxagliptina e dapagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva com saxagliptina em doses elevadas (ver secção 5.3). Os estudos com dapagliflozina em ratos revelaram toxicidade no desenvolvimento dos rins no período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez humana (ver secção 5.3). Por conseguinte, Qtern não deve ser utilizado durante a gravidez. Se for detetada gravidez, o tratamento com Qtern deve ser descontinuado.

#### Amamentação

Desconhece-se se a saxagliptina e a dapagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais revelaram que a saxagliptina e/ou o metabolito são excretados no leite. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram a excreção de dapagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação (ver secção 5.3). Não pode ser excluído o risco em recém-nascidos/lactentes. Qtern não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foi estudado o efeito de saxagliptina e dapagliflozina na fertilidade em humanos. A dapagliflozina não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas com as doses testadas. Foram observados efeitos na fertilidade de ratos machos e fêmeas utilizando saxagliptina em doses elevadas provocando sinais evidentes de toxicidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Qtern sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Quando conduzir ou utilizar máquinas, deve ter em consideração que foram notificadas tonturas em estudos com utilização combinada de saxagliptina e dapagliflozina. Adicionalmente, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia se utilizarem em associação com outros medicamentos antidiabéticos conhecidos por causarem hipoglicemia (p.ex. sulfonilureias).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança de saxagliptina mais dapagliflozina

A associação de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg em 1.169 adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e inadequado controlo da glicemia com metformina foi comparada em três ensaios clínicos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com substância ativa/placebo, em

grupos paralelos, multicêntricos durante 52 semanas (ver secção 5.1). A análise agrupada de segurança incluiu 3 grupos de tratamento: saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina (492 indivíduos), saxagliptina mais metformina (336 indivíduos), e dapagliflozina mais metformina (341 indivíduos). O perfil de segurança de utilização combinada de saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina foi comparável às reações adversas identificadas para as respetivas substâncias ativas isoladas.

As reações adversas notificadas com mais frequência associadas a Qtern são infeção das vias respiratórias superiores (muito frequentes), hipoglicemia quando utilizado com SU (muito frequentes) e infeção das vias urinárias (frequentes). Cetoacidose diabética pode ocorrer raramente (ver secção 4.4).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são apresentadas na tabela 1. O perfil de segurança baseia-se nos dados de segurança agrupados de ensaios clínicos com a associação de saxagliptina/dapagliflozina, e também nos ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e experiência pós-comercialização com os monocomponentes. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. As categorias de frequência foram definidas de acordo com muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1. Compilação de reações adversas notificadas**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes<sup>A</sup></b>	<b>Pouco frequentes<sup>B</sup></b>	<b>Raros</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Infeção das vias respiratórias superiores <sup>1</sup>	Infeção das vias urinárias <sup>2</sup> , vulvovaginite, balanite e infeção genital relacionada <sup>3</sup> , gastroenterite <sup>D</sup>	Infeção fúngica		Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier) <sup>C,F,7</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Reações de hipersensibilidade <sup>C</sup>	Reações anafiláticas incluindo choque anafilático <sup>C</sup>		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipoglicemia <sup>D</sup> (quando utilizado com SU)	Dislipidemia <sup>4</sup>	Depleção de volume <sup>F</sup> , sede	Cetoacidose diabética <sup>F,G,7</sup>		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Cefaleias, tonturas				
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dor abdominal <sup>C</sup> , diarreia, dispepsia <sup>D</sup> , gastrite <sup>D</sup> , náuseas <sup>C</sup> , vômitos <sup>D</sup>	Obstipação, boca seca, pancreatite <sup>C</sup>			
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea <sup>5</sup>	Dermatite <sup>C</sup> , prurido <sup>C</sup> , urticária <sup>C</sup>	Angioedema <sup>C</sup>		Penfigoide bolhoso <sup>C,7</sup>

<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia, dorsalgia, mialgia <sup>D</sup>				
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Disúria, poliúria <sup>D,6</sup>	Noctúria			
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Disfunção erétil, prurido genital, prurido vulvovaginal			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga <sup>D</sup> , edema periférico <sup>D</sup>				
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Depuração renal da creatina diminuída no início do tratamento <sup>F</sup> , Hematócrito aumentado <sup>E</sup>	Creatininemia aumentada no início do tratamento <sup>F</sup> , ureia sérica aumentada, peso diminuído			

<sup>A</sup> Reações adversas notificadas em  $\geq 2\%$  dos indivíduos tratados com a associação de saxagliptina + dapagliflozina numa análise de segurança agrupada, ou se notificadas em  $< 2\%$  na análise de segurança agrupada, com base nos dados individuais dos monocomponentes.

<sup>B</sup> As frequências de todas as reações adversas pouco frequentes foram baseadas nos dados individuais dos monocomponentes.

<sup>C</sup> Reação adversa originada a partir dos dados de monitorização pós-comercialização de saxagliptina ou dapagliflozina.

<sup>D</sup> Reações adversas foram notificadas em  $\geq 2\%$  dos indivíduos com qualquer um dos monocomponentes e  $> 1\%$  do que em placebo, mas não na análise agrupada.

<sup>E</sup> Foram notificados valores de hematócrito  $> 55\%$  em 1,3% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg *versus* 0,4% de indivíduos em placebo.

<sup>F</sup> A frequência é baseada em acontecimentos nos programas clínicos de dapagliflozina.

<sup>G</sup> Notificado no estudo de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2 (DECLARE). A frequência é baseada na taxa anual.

<sup>1</sup> Infecção das vias respiratórias superiores inclui os seguintes termos preferenciais notificados: nasofaringite, gripe, infecção das vias respiratórias superiores, faringite, rinite, sinusite, faringite bacteriana, amigdalite, amigdalite aguda, laringite, faringite viral, e infecção viral das vias respiratórias superiores.

<sup>2</sup> Infecção das vias urinárias inclui os seguintes termos preferenciais: infecção do trato urinário, infecção das vias urinárias por *Escherichia*, pielonefrite e prostatite.

<sup>3</sup> Vulvovaginite, balanite e infecção genital relacionada inclui os seguintes termos preferenciais notificados: infecção vulvovaginal micótica, balanopostite, infecção fúngica genital, infecção vaginal e vulvovaginite.

<sup>4</sup> Dislipidemia inclui os seguintes termos preferenciais: dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, e hipertrigliceridemia.

<sup>5</sup> Durante a utilização de saxagliptina e dapagliflozina pós-comercialização foi notificada erupção cutânea. Nos ensaios clínicos de dapagliflozina foram notificados os seguintes termos preferenciais, incluídos por ordem de frequência: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção pruriginosa, erupção maculosa, erupção máculopapulosa, erupção pustulosa, erupção vesiculosa, erupção eritematosa.

<sup>6</sup> Poliúria inclui os seguintes termos preferenciais: poliúria e poliaquiúria.

<sup>7</sup> Ver secção 4.4

SU = sulfonilureia

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* As notificações de acontecimentos adversos de vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas na análise de segurança agrupada refletiram o perfil de segurança da dapagliflozina. Acontecimentos adversos de infecção genital foram notificados em 3,0% no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 0,9% no grupo saxagliptina mais metformina e 5,9% dos indivíduos no grupo dapagliflozina mais metformina. A maioria dos acontecimentos adversos de infecção genital foram notificados em mulheres (84% de indivíduos com uma infecção genital), foi de intensidade ligeira ou moderada, de ocorrência única e a maioria dos doentes continuou a terapêutica.

### Hipoglicemia

Na análise de segurança agrupada, a incidência global de hipoglicemia (todos os acontecimentos notificados incluindo com GPJ  $\leq 3,9$  mmol/l do laboratório central) foi de 2,0% em indivíduos tratados com saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina 10 mg mais metformina (terapêutica combinada), 0,6% no grupo saxagliptina mais metformina, e 2,3% no grupo dapagliflozina mais metformina.

Num estudo de 24 semanas que comparou a associação de saxagliptina e dapagliflozina mais metformina com ou sem SU, com insulina mais metformina com ou sem SU, as taxas de incidência globais para hipoglicemia em doentes sem tratamento prévio com SU, foram de 12,7% para a associação em comparação com 33,1% para insulina. As taxas de incidência global de hipoglicemia em dois estudos de 52 semanas comparando a terapia combinada à glimepirida (SU) foram: para o 1º estudo, 4,2% para a terapia combinada *versus* 27,9% para glimepirida mais metformina *versus* 2,9% para dapagliflozina mais metformina; para o 2º estudo, 18,5% para a terapia combinada *versus* 43,1% para glimepirida mais metformina.

### Depleção de volume

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* Acontecimentos sugestivos de depleção de volume (hipotensão, desidratação e hipovolemia) foram notificados em dois indivíduos (0,4%) do grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina (acontecimento adverso grave [SAE] de síncope e um acontecimento adverso [AA] de débito urinário diminuído, e 3 indivíduos (0,9%) no grupo dapagliflozina mais metformina (2 AAs de síncope e 1 de hipotensão).

### Acontecimentos relacionados com a diminuição da função renal

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* Na análise de segurança agrupada, a incidência de acontecimentos adversos relacionados com a diminuição da função renal foi 2,0% indivíduos no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 1,8% indivíduos no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,6% indivíduos no grupo dapagliflozina mais metformina. Indivíduos com acontecimentos adversos de compromisso renal tiveram valores médios TFGe iniciais de 61,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em comparação com 93,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> na população total. A maioria dos acontecimentos foram considerados não graves, e de intensidade ligeira ou moderada, e resolvidos. A variação na média da TFGe desde o início na semana 24 foi de -1,17 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, -0,46 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,81 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo dapagliflozina mais metformina.

*Dapagliflozina:* Reações adversas relacionadas com o aumento da creatinina têm sido notificados para dapagliflozina como monocomponente. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante tratamento contínuo ou reversíveis após descontinuação do tratamento.

### Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos de gangrena de Fournier em doentes a tomar inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina (ver secção 4.4).

No estudo de resultados cardiovasculares de dapagliflozina (DECLARE) com 17.160 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados um total de 6 casos de gangrena de Fournier, um no grupo tratado com dapagliflozina e 5 no grupo placebo.

### Cetoacidose diabética

No estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina (DECLARE), com um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados acontecimentos de CAD em 27 doentes no grupo dapagliflozina 10 mg e 12 doentes no grupo placebo. Os acontecimentos ocorreram com distribuição uniforme ao longo do período do estudo. Dos 27 doentes com acontecimentos de CAD no grupo dapagliflozina, 22 estavam em tratamento concomitante com insulina no momento do acontecimento. Os fatores precipitantes de CAD foram os esperados numa população com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.4).

### Infeções das vias urinárias

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* Nos dados de segurança agrupados, as infeções das vias urinárias (IVUs) foram balanceadas nos 3 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. Um doente, no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina descontinuou o tratamento devido a um acontecimento adverso (AA) grave de pielonefrite. A maioria dos acontecimentos adversos de infeções das vias urinárias foi notificada em mulheres (81% dos indivíduos com IVUs), foram de intensidade ligeira ou moderada, de ocorrência única, e a maioria dos doentes continuou a terapêutica.

### Exames complementares de diagnóstico

#### Descida na contagem de linfócitos

*Saxagliptina:* Nos dados agrupados dos 5 estudos controlados com placebo, foi observada uma pequena descida na contagem absoluta de linfócitos, aproximadamente de 100 células/ $\mu$ l relativamente a placebo. As contagens médias absolutas de linfócitos mantiveram-se estáveis, num período até 102 semanas, com uma administração diária. Esta descida na contagem média absoluta de linfócitos não foi associada a reações adversas clinicamente relevantes.

### Lípidos

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* Dados dos braços de tratamento saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina de 3 ensaios de fase 3, demonstraram tendência para aumentos da percentagem média desde o início (arredondado para o décimo mais próximo) do colesterol total (C-Total), (variação entre 0,4% a 3,8%), C-LDL (variação entre 2,1% a 6,9%) e C-HDL (variação entre 2,3% a 5,2%), juntamente com reduções da percentagem média desde o início nos triglicéridos (variação entre -3,0% a -10,8%).

### Populações especiais

#### Idosos

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* Dos 1.169 indivíduos tratados nos dados de segurança agrupados dos 3 ensaios clínicos, 1.007 indivíduos (86,1%) tinham idade < 65 anos, 162 indivíduos (13,9%) tinham idade  $\geq$  65 anos e 9 indivíduos (0,8%) tinham idade  $\geq$  75 anos. De modo geral, as reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes com  $\geq$  65 anos foram semelhantes às de doentes com < 65 anos. A experiência terapêutica em doentes com idade igual e superior a 65 anos é limitada e muito limitada em doentes com idade igual e superior a 75 anos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível de sobredosagem com a associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina. Em caso de sobredosagem devem ser iniciadas medidas de suporte adequadas de acordo com o estado clínico do doente.

### Saxagliptina

A saxagliptina não teve efeito clinicamente significativo no intervalo QTc ou na frequência cardíaca com doses orais até 400 mg por dia durante 2 semanas (80 vezes a dose recomendada). A saxagliptina e o seu metabolito principal são removidos por hemodiálise (23% da dose durante 4 horas).

### Dapagliflozina

A dapagliflozina não revelou toxicidade em indivíduos saudáveis com doses orais únicas até 500 mg (50 vezes a dose humana máxima recomendada). Estes indivíduos apresentavam glucose detetável na urina relacionada com a dose para um período de tempo (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem notificações de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico, e sem efeito clinicamente relevante no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia foi similar ao placebo. Em estudos clínicos, em que doses diárias de toma única até 100 mg (10 vezes a dose humana máxima recomendada) foram administradas durante 2 semanas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia foi ligeiramente superior à do placebo e não foi relacionada com a dose. As taxas de acontecimentos adversos incluindo desidratação ou hipotensão foram semelhantes ao placebo e não houve alterações relacionadas com a dose, clinicamente significativas, nos resultados laboratoriais, incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores da função renal. Não foi estudada a remoção de dapagliflozina por hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD21

#### Mecanismo de ação

Este medicamento combina saxagliptina e dapagliflozina com mecanismos de ação distintos e complementares tendo em vista a melhoria do controlo glicémico. A saxagliptina, através da inibição seletiva da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), aumenta a secreção de insulina mediada por glucose (efeito incretina). A dapagliflozina, um inibidor seletivo do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), inibe a reabsorção renal da glucose independentemente da insulina. As ações de ambos os medicamentos são reguladas pelos níveis plasmáticos de glucose.

A saxagliptina é um inibidor altamente potente ( $K_i$ : 1,3 nM), seletivo, reversível e competitivo da DPP-4, uma enzima responsável pela degradação das hormonas incretinas. Isto resulta num aumento da secreção de insulina dependente de glucose, reduzindo assim as concentrações glicémicas em jejum e pós-prandial.

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente ( $K_i$ : 0,55 nM), seletivo e reversível, do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2). A dapagliflozina bloqueia a reabsorção da glucose filtrada pelo segmento S1 do túbulo renal, reduzindo eficazmente a concentração da glicemia de forma independente da glucose e da insulina. A dapagliflozina melhora ambos os níveis de glucose plasmática em jejum e pós-prandial ao reduzir a reabsorção renal da glucose, o que conduz à excreção urinária da glucose. O aumento da excreção de glucose na urina com a inibição do SGLT2 produz uma diurese osmótica e pode resultar numa redução da tensão arterial sistólica.

## Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes 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 durante pelo menos 24 horas após a administração oral de saxagliptina, deve-se à elevada potência, elevada afinidade e prolongada ligação ao centro ativo. Após uma sobrecarga oral de glucose, verificou-se um aumento entre 2-3 vezes os níveis circulantes do peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente da glucose (GIP), uma diminuição das concentrações de glucagon e aumento da capacidade de resposta das células beta, resultando em concentrações superiores de insulina e peptídeo-C. O aumento de insulina das células beta-pancreáticas e a diminuição de glucagon das células alfa-pancreáticas foram associados a baixas concentrações de glucose em jejum e a uma redução na resposta de glucose após uma sobrecarga oral de glucose ou uma refeição.

O efeito glicosúrico da dapagliflozina é observado após a primeira dose, é contínuo ao longo do intervalo de administração de 24 horas e mantém-se durante o tratamento. Em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, foi observado um aumento da quantidade de glucose excretada na urina após administração de dapagliflozina. Em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 com uma dose de dapagliflozina 10 mg/dia durante 12 semanas, foram excretadas aproximadamente 70 g de glucose na urina por dia (correspondentes a 280 kcal/dia). Foi observada evidência sustentada de excreção de glucose em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 aos quais foi administrado 10 mg/dia de dapagliflozina até 2 anos. A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (durante 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico. Às 24 semanas, as reduções na concentração de ácido úrico sérico variaram entre -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

## Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia da associação de doses fixas de 5 mg saxagliptina/10 mg dapagliflozina foram avaliadas em três ensaios clínicos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por substância ativa/placebo em 1.169 indivíduos adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Um ensaio com saxagliptina e dapagliflozina adicionadas concomitantemente à metformina foi realizado durante 24 semanas. Dois ensaios de associação terapêutica, em que foi adicionada dapagliflozina a saxagliptina mais metformina ou saxagliptina a dapagliflozina mais metformina, foram também realizados durante 24 semanas seguidos de um período de extensão do tratamento de 28 semanas. O perfil de segurança da utilização da associação saxagliptina mais dapagliflozina nestes ensaios até 52 semanas foi comparável aos perfis de segurança para os monocomponentes.

### Controlo glicémico

#### *Terapêutica concomitante com saxagliptina e dapagliflozina em doentes não controlados de forma adequada com metformina*

Um total de 534 doentes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo inadequado da glicemia com metformina em monoterapia ( $HbA1c \geq 8\%$  e  $\leq 12\%$ ), participaram neste ensaio de superioridade de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, para comparar a associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas concomitantemente à metformina, *versus* saxagliptina (inibidor da DPP-4) ou dapagliflozina (inibidor do SGLT2) adicionadas à metformina. Os doentes foram aleatorizados para um de três grupos de tratamento em dupla ocultação para receber saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina, saxagliptina 5 mg e placebo adicionados à metformina, ou dapagliflozina 10 mg e placebo adicionados à metformina.

O grupo de saxagliptina e dapagliflozina atingiu reduções na HbA1c significativamente superiores *versus* o grupo de saxagliptina ou o grupo de dapagliflozina às 24 semanas (ver tabela 2).

**Tabela 2. HbA1c na semana 24 num estudo controlado com substância ativa comparando a associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas simultaneamente à metformina com saxagliptina ou dapagliflozina adicionadas à metformina**

Parâmetro de eficácia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) na semana 24<sup>1</sup></b>			
Valor inicial (média)	8,93	9,03	8,87
Variação desde o início (média ajustada <sup>3</sup> ) (Intervalo de confiança [IC] 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferença de saxagliptina + metformina (média ajustada <sup>3</sup> ) (IC 95%)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Diferença de dapagliflozina + metformina (média ajustada <sup>3</sup> ) (IC 95%)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = análise longitudinal de medidas repetidas (utilizando valores anteriores ao resgate).

<sup>2</sup> Doentes aleatorizados e tratados

<sup>3</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

<sup>4</sup> valor-p <0,0001.

<sup>5</sup> valor-p=0,0166.

A maioria dos doentes neste estudo tinha um valor inicial de HbA1c > 8% (ver tabela 3). A associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas à metformina demonstrou reduções superiores de HbA1c, de forma consistente, independentemente do seu valor inicial de HbA1c, quando comparada com saxagliptina ou dapagliflozina adicionadas à metformina isoladamente. Numa análise distinta de subgrupos pré-definidos, as reduções médias desde o valor inicial de HbA1c foram geralmente maiores para doentes com valores iniciais de HbA1c mais elevados.

**Tabela 3. Análise do subgrupo HbA1c por valor inicial de HbA1c na semana 24 em indivíduos aleatorizados**

Terapêuticas	Variação média desde o início por valor inicial de HbA1c		
	< 8,0%	≥ 8% a < 9,0%	≥ 9,0%
Saxagliptina + dapagliflozina + metformina Variação média ajustada desde valor inicial (IC 95%)	-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 + metformina Variação média ajustada desde valor inicial (IC 95%)	-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 + metformina Variação média ajustada desde valor inicial	-0,45	-0,84	-1,87



(IC 95%)	(n=37) (-0,77; -0,13)	(n=52) (-1,11; -0,57)	(n=62) (-2,11; -1,63)
----------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

n = número de indivíduos com os dados disponíveis de valor inicial e da semana 24.

*Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%*

Quarenta e um vírgula quatro por cento (41,4%) (IC 95% [34,5; 48,2]) dos doentes no grupo da associação de saxagliptina e dapagliflozina atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% comparativamente com 18,3% (IC 95% [13,0; 23,5]) dos doentes no grupo da saxagliptina e 22,2% (IC 95% [16,1; 28,3]) dos doentes no grupo da dapagliflozina.

*Terapêutica de associação com dapagliflozina em doentes não controlados de forma adequada com saxagliptina mais metformina*

Um estudo aleatorizado de 24 semanas, em dupla ocultação, controlado por placebo, comparou a adição sequencial de dapagliflozina 10 mg a saxagliptina 5 mg e metformina com a adição de placebo a saxagliptina (inibidor da DPP-4) 5 mg e metformina em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo inadequado da glicemia (HbA1c  $\geq$  7% e  $\leq$  10,5%). Trezentos e vinte (320) indivíduos foram igualmente aleatorizados para o grupo de tratamento com dapagliflozina adicionada a saxagliptina mais metformina ou para grupo de tratamento com placebo mais saxagliptina mais metformina. Os doentes que completaram o período inicial de 24 semanas de estudo foram elegíveis para entrar numa extensão (52 semanas) controlada do estudo a longo prazo de 28 semanas.

O grupo com dapagliflozina adicionada de forma sequencial a saxagliptina e metformina atingiu reduções da HbA1c estatisticamente significativas (valor-p < 0,0001) superiores *versus* o grupo com placebo adicionado de forma sequencial a saxagliptina mais metformina às 24 semanas (ver tabela 4). O efeito sobre a HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52.

*Terapêutica de associação com saxagliptina em doentes não controlados de forma adequada com dapagliflozina mais metformina*

Um estudo aleatorizado de 24 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo inadequado de glicemia (HbA1c  $\geq$  7% e  $\leq$  10,5%) com metformina e dapagliflozina isoladamente, comparou a adição sequencial de saxagliptina 5 mg a dapagliflozina 10 mg e metformina, à adição de placebo a dapagliflozina 10 mg e metformina. 153 doentes foram aleatorizados para o grupo de tratamento com saxagliptina adicionada a dapagliflozina mais metformina e 162 doentes foram aleatorizados para o grupo de tratamento com placebo adicionado a dapagliflozina mais metformina. Os doentes que completaram o período inicial de 24 semanas de estudo foram elegíveis para entrar numa extensão (52 semanas) controlada do estudo a longo prazo de 28 semanas. O perfil de segurança de saxagliptina adicionada a dapagliflozina mais metformina no período de tratamento a longo prazo foi consistente com o anteriormente observado na experiência em ensaios clínicos para o estudo da terapêutica concomitante e com o observado no período de tratamento de 24 semanas neste estudo.

O grupo com saxagliptina adicionada de forma sequencial a dapagliflozina e metformina atingiu reduções da HbA1c estatisticamente significativas (valor-p < 0,0001) superiores *versus* o grupo com placebo adicionado de forma sequencial a dapagliflozina mais metformina às 24 semanas (ver tabela 4). O efeito sobre a HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52.

**Tabela 4. Variação da HbA1c desde valor inicial à semana 24 excluindo dados após resgate para indivíduos aleatorizados – estudos MB102129 e CV181168**

Parâmetro de eficácia	Ensaio clínico de associações sequenciais			
	Estudo MB102129		Estudo CV181168	
	Dapagliflozina 10 mg adicionada a saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) <sup>†</sup>	Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) <sup>†</sup>	Saxagliptina 5 mg adicionada a dapagliflozina 10 mg + metformina (N=153) <sup>†</sup>	Placebo + dapagliflozina 10 mg + metformina (N=162) <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) na semana 24*</b>				
Valor inicial (média)	8,24	8,16	7,95	7,85
Variação desde o início (média ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-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 HbA1c Média ajustada (IC 95%) valor-p	-0,72 (-0,91; -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52; -0,18) < 0,0001	

\* LRM = análise longitudinal de medidas repetidas (utilizando valores anteriores ao resgate).

<sup>†</sup> N é o número de doentes aleatorizados e tratados

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

#### *Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%*

No ensaio de terapêutica de associação com dapagliflozina a saxagliptina mais metformina a proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7,0% na semana 24 foi mais elevada no grupo dapagliflozina mais saxagliptina mais metformina 38,0% (IC 95% [30,9; 45,1]) comparativamente ao grupo placebo mais saxagliptina mais metformina 12,4% (IC 95% [7,0; 17,9]). O efeito observado na HbA1c na semana 24 manteve-se até à semana 52. A proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7,0% na semana 24 no ensaio de terapêutica de associação de saxagliptina a dapagliflozina mais metformina foi mais elevada no grupo de saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina 35,3% (IC 95% [28,2; 42,2]) comparativamente ao grupo de placebo mais dapagliflozina mais metformina 23,1% (IC 95% [16,9; 29,3]). O efeito observado na HbA1c na semana 24 manteve-se até à semana 52.

#### Peso corporal

No estudo concomitante, a variação média ajustada desde o valor inicial no peso corporal na Semana 24 (excluindo valores após resgate) foi -2,05 kg (IC 95% [-2,52; -1,58]) no grupo de saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina 10 mg mais metformina e -2,39 kg (IC 95% [-2,87; -1,91]) no grupo dapagliflozina 10 mg mais metformina, enquanto no grupo de saxagliptina 5 mg mais metformina não houve variação (0,00 kg) (IC 95% [-0,48; 0,49]).

#### Tensão arterial

O tratamento com a associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina resultou numa alteração desde o valor inicial para a tensão arterial sistólica entre -1,3 e -2,2 mmHg e para a tensão arterial diastólica entre -0,5 e -1,2 mmHg devido ao seu ligeiro efeito diurético. Os efeitos modestos na redução da TA foram consistentes ao longo do tempo e um número semelhante de indivíduos

apresentou TA sistólica < 130 mmHg ou TA diastólica < 80 mmHg na semana 24 entre os grupos de tratamento.

### Segurança Cardiovascular

Nos dados agrupados de três estudos de acontecimentos cardiovasculares (CV) que foram adjudicados e confirmados como acontecimentos CV foram notificados num total de 1,0% dos indivíduos no grupo saxagliptina mais dapagliflozina mais metformina, 0,6% no grupo saxagliptina mais metformina, e 0,9% no grupo dapagliflozina mais metformina.

### Resultados de estudos cardiovasculares em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2

Não foram realizados estudos de resultados cardiovasculares para avaliar a associação saxagliptina/dapagliflozina.

### *Estudo da avaliação dos resultados vasculares de saxagliptina registados em doentes com diabetes mellitus - trombólise no enfarte do miocárdio (SAVOR)*

O SAVOR foi um ensaio de resultados CV em 16.492 doentes com HbA1c  $\geq 6,5\%$  e  $< 12\%$  (12.959 com doença CV estabelecida; apenas 3.533 com múltiplos fatores de risco), que foram aleatorizados para saxagliptina (n=8.280) ou placebo (n=8.212) em adição aos padrões de cuidados regionais para a HbA1c e fatores de risco CV. A população do estudo incluiu os que tinham  $\geq 65$  anos (n=8.561) e  $\geq 75$  anos (n=2.330), com função renal normal ou compromisso renal ligeiro (n=13.916) bem como compromisso renal moderado (n=2.240) ou grave (n=336).

O objetivo primário de segurança (não-inferioridade) e eficácia (superioridade) foi um objetivo composto que consistiu no período de tempo até à ocorrência de qualquer um dos seguintes acontecimentos adversos CV *major* (MACE): morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquémico não fatal.

Após um seguimento médio de 2 anos, o ensaio atingiu o seu objetivo de segurança primário demonstrando que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2 comparativamente ao placebo quando adicionado à terapêutica de base presente.

Não foi observado nenhum benefício para MACE ou mortalidade por todas as causas.

Um dos componentes do objetivo secundário composto, a hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa superior no grupo saxagliptina (3,5%) comparado com o grupo placebo (2,8%), com significado estatístico nominal favorecendo o placebo [HR = 1,27; (IC 95% 1,07; 1,51); p=0,007]. Não foi possível identificar definitivamente os fatores preditivos clinicamente relevantes do aumento do risco relativo com o tratamento de saxagliptina. Indivíduos em risco elevado para hospitalização por insuficiência cardíaca, independentemente do tratamento atribuído, podem ser identificados pelos fatores de risco conhecidos para a insuficiência cardíaca como sejam a história inicial de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal. No entanto, indivíduos a fazer saxagliptina com uma história de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal no início do estudo não apresentaram um risco aumentado em relação ao placebo para os objetivos compostos primários ou secundários ou mortalidade por todas as causas.

Outro objetivo secundário, mortalidade por todas as causas, ocorreu a uma taxa de 5,1% no grupo saxagliptina e 4,6% no grupo placebo. As mortes CVs foram distribuídas pelos grupos de tratamento. Houve um desequilíbrio numérico na morte não-CV, com mais acontecimentos na saxagliptina (1,8%) do que no placebo (1,4%) [HR = 1,27; (IC 95% 1,00; 1,62); p = 0,051].

### *Efeito da Dapagliflozina em Acontecimentos Cardiovasculares (DECLARE)*

O Efeito da Dapagliflozina em Acontecimentos Cardiovasculares (DECLARE) foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo realizado para determinar o efeito da dapagliflozina em comparação com placebo nos resultados cardiovasculares quando adicionado ao tratamento padrão. Todos os doentes tinham diabetes *mellitus* tipo 2, e pelo menos, dois fatores de risco cardiovascular adicionais (idade  $\geq 55$  anos nos homens ou  $\geq 60$  anos nas

mulheres e, um ou mais fatores como dislipidemia, hipertensão ou hábitos tabágicos) ou doença cardiovascular estabelecida.

Dos 17.160 doentes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tinham doença cardiovascular estabelecida e 10.186 (59,4%) não tinham doença cardiovascular estabelecida. 8.582 doentes foram aleatorizados para dapagliflozina 10 mg e 8.578 para placebo, e foram seguidos durante uma mediana de 4,2 anos.

A idade média da população do estudo foi de 63,9 anos, 37,4% eram do sexo feminino. No total, 22,4% tinham diabetes há  $\leq 5$  anos, a duração média da diabetes foi de 11,9 anos. A HbA1c média foi de 8,3% e o IMC médio foi de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

No início do estudo, 10,0% dos doentes tinham história de insuficiência cardíaca. A TFGe média foi de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4% dos doentes tinham TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 30,3% dos doentes tinham micro- ou macroalbuminúria (razão de albumina/creatinina na urina [UACR]  $\geq 30$  a  $\leq 300$  mg/g ou  $> 300$  mg/g, respetivamente).

A maioria dos doentes (98%) utilizava um ou mais medicamentos diabéticos no início do estudo, incluindo metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilureia (43%).

Os parâmetros de avaliação (*endpoints*) primários foram o tempo para o primeiro acontecimento do composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (MACE) e o tempo para o primeiro acontecimento do composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Os *endpoints* secundários foram o *endpoint* renal composto e mortalidade por todas as causas.

#### *Acontecimentos cardiovasculares adversos major*

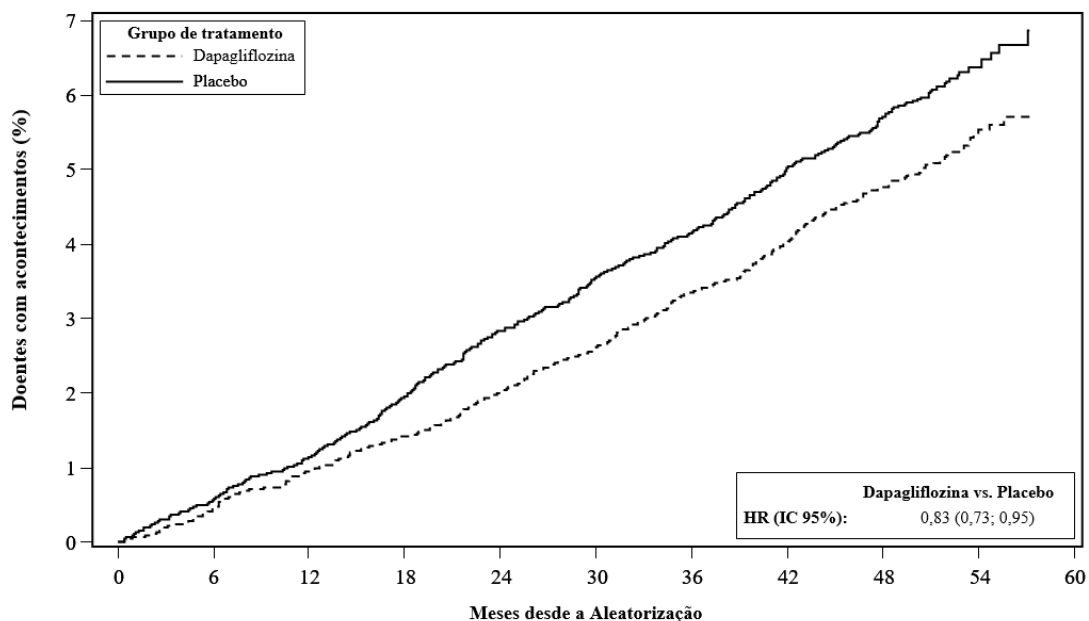
A dapagliflozina 10 mg demonstrou não-inferioridade *versus* placebo para o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (unilateral  $p < 0,001$ ).

#### *Insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular*

A dapagliflozina 10 mg demonstrou superioridade *versus* placebo na prevenção do composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (Figura 1). A diferença no efeito do tratamento foi determinada pela hospitalização por insuficiência cardíaca, sem diferença na morte cardiovascular (Figura 2).

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo foi observado quer em doentes com e sem doença cardiovascular estabelecida, com e sem insuficiência cardíaca no início do estudo, e foi consistente em todos os subgrupos chave, incluindo idade, género, função renal (TFGe) e região.

**Figura 1: Tempo até à primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular**

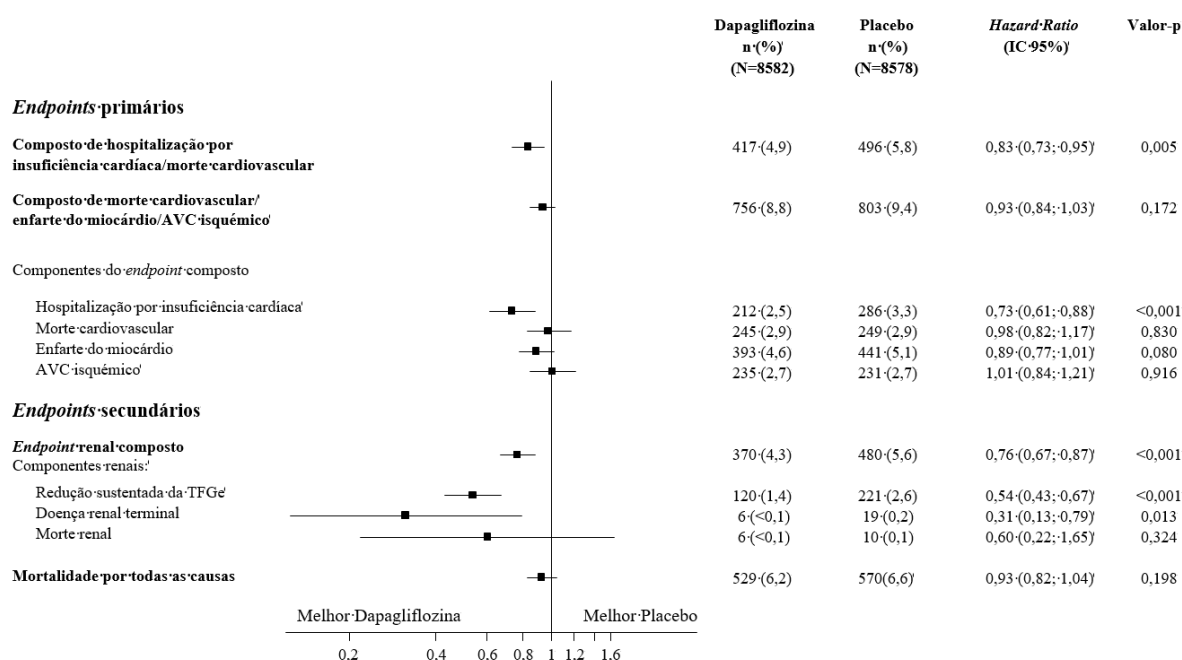


Doentes em risco										
Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Doentes em risco é o número de doentes em risco no início do período.  
 HR=Hazard ratio (Probabilidade de risco) IC=Intervalo de confiança.

Os resultados nos *endpoints* primários e secundários são apresentados na Figura 2. A superioridade da dapagliflozina em relação ao placebo não foi demonstrada para MACE ( $p=0,172$ ). O *endpoint* renal composto e a mortalidade por todas as causas não foram, portanto, testados como parte do procedimento de teste de confirmação.

**Figura 2: Efeitos do tratamento para os *endpoints* primários compostos e os seus componentes e os *endpoints* secundários e componentes**



*Endpoint* renal composto definido como: confirmação de redução sustentada  $\geq 40\%$  na TFGe para TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e/ou doença renal terminal (diálise  $\geq 90$  dias ou transplante renal, confirmação de TFGe  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sustentada) e/ou morte renal ou cardiovascular.

Os valores-p são bilaterais. Os valores-p para os *endpoints* secundários e para os componentes individuais são nominais. O tempo até ao primeiro acontecimento foi analisado num modelo de riscos proporcionais de Cox. O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no *endpoint* composto. IC=intervalo de confiança.

### Nefropatia

A dapagliflozina reduziu a incidência de acontecimentos do composto de confirmação de redução sustentada da TFGe, doença renal terminal, morte renal ou cardiovascular. A diferença entre os grupos foi determinada por reduções nos acontecimentos dos componentes renais; redução sustentada da TFGe, doença renal terminal e morte renal (Figura 2).

O *hazard ratio* para o tempo até nefropatia (redução sustentada da TFGe, doença renal terminal e morte renal) foi 0,53 (IC 95% 0,43; 0,66) para dapagliflozina *versus* placebo.

Adicionalmente, a dapagliflozina reduziu o aparecimento *de novo* de albuminúria sustentada (*hazard ratio* 0,79 [IC 95% 0,72; 0,87]) e originou uma regressão superior da macroalbuminúria (*hazard ratio* 1,82 [IC 95% 1,51; 2,20]) em comparação com o placebo.

### Compromisso renal

#### Compromisso renal moderado CKD 3A (TFGe $\geq 45$ a $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Dapagliflozina

A eficácia de dapagliflozina foi avaliada num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> com controlo glicémico inadequado a efetuar tratamento habitual. O tratamento com dapagliflozina resultou em reduções na HbA1c e no peso corporal comparativamente a placebo (Tabela 5).

**Tabela 5. Resultados na 24 semana de um estudo de dapagliflozina controlado com placebo em doentes diabéticos com uma TFG<sub>e</sub> ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Dapagliflozina <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Inicial (média)	8,35	8,03
Varição desde o valor inicial <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Diferença relativa ao placebo <sup>b</sup> (IC 95%)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Inicial (média)	92,51	88,30
Varição percentual desde o valor inicial <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Diferença em percentagem da variação relativa ao placebo <sup>c</sup> (IC 95%)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

<sup>a</sup> Metformina ou cloridrato de metformina fizeram parte do tratamento habitual em 69,4% e 64,0% dos doentes nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente.

<sup>b</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

<sup>c</sup> Derivado da média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

\* p ≤ 0,001

O tratamento com dapagliflozina demonstrou reduções da glucose plasmática em jejum (GPJ) na 24 semana de -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativamente a -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p=0,001), e reduções na tensão arterial diastólica sentado (SBP) -4,8 mmHg comparativamente a -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Qtern em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* De um modo geral, a farmacocinética da saxagliptina e da dapagliflozina não foi afetada de forma clinicamente significativa quando administradas como associação de dose fixa comparativamente com doses independentes de saxagliptina e dapagliflozina.

A informação que se segue reflete as propriedades farmacocinéticas da associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina, a menos que seja indicado que os dados apresentados se referem à administração de saxagliptina ou dapagliflozina.

Foi confirmada a bioequivalência entre Qtern comprimidos 5 mg/10 mg e comprimidos individuais de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg após administração de uma dose única em jejum em indivíduos saudáveis. A farmacocinética da dapagliflozina, da saxagliptina e do seu metabolito principal foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

A administração da associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina com uma refeição rica em gordura diminuiu a C<sub>max</sub> da dapagliflozina até 35% e prolongou o t<sub>max</sub> em aproximadamente 1,5 horas, mas não alterou a AUC em comparação com a administração em jejum. Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas. Não foram observados efeitos dos alimentos sobre a saxagliptina. Este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

## Interações com outros medicamentos

*Associação saxagliptina/dapagliflozina:* Não foram realizados estudos de interação com a associação de dose fixa de saxagliptina/dapagliflozina e outros medicamentos. Estes estudos foram realizados com as substâncias ativas isoladamente.

*Saxagliptina:* Em estudos *in vitro*, a saxagliptina e o seu principal metabolito não inibiram o CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, nem induziram o CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4.

*Dapagliflozina:* Em estudos *in vitro*, a dapagliflozina não inibiu o citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nem induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Assim, não é esperado que a dapagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos administrados concomitantemente que são metabolizados por estas enzimas.

## Absorção

*Saxagliptina:* A saxagliptina foi rapidamente absorvida após administração oral em jejum, com as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de saxagliptina e do seu metabolito principal atingidas entre 2 e 4 horas ( $t_{max}$ ), respetivamente. Os valores de  $C_{max}$  e AUC de saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com o aumento da dose de saxagliptina e esta proporcionalidade de dose foi observada em doses até 400 mg. Após a administração oral de uma dose única de 5 mg de saxagliptina em indivíduos saudáveis, os valores médios de AUC plasmática de saxagliptina e do seu metabolito principal foram de 78 ng·h/ml e de 214 ng·h/ml, respetivamente. Os valores correspondentes de  $C_{max}$  plasmática foram de 24 ng/ml e 47 ng/ml, respetivamente. Os coeficientes de variação entre indivíduos para a  $C_{max}$  e AUC de saxagliptina foram inferiores a 12%.

*Dapagliflozina:* A dapagliflozina foi rapidamente e bem absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de dapagliflozina foram geralmente atingidas num período de 2 horas após administração em jejum. Em estado estacionário, a média geométrica dos valores de  $C_{max}$  e AUC de dapagliflozina após administração única de doses de 10 mg de dapagliflozina foi de 158 ng/ml e 628 ng h/ml, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta de dapagliflozina após a administração de uma dose de 10 mg é de 78%.

## Distribuição

*Saxagliptina:* *In vitro* a ligação às proteínas do soro humano da saxagliptina e do seu metabolito principal é desprezável. Assim, não é esperado que alterações nos níveis sanguíneos de proteínas nos vários estadios da doença (p.ex. compromisso renal ou hepático) modifiquem a distribuição da saxagliptina. O volume de distribuição da saxagliptina foi 205 l.

*Dapagliflozina:* A dapagliflozina liga-se às proteínas em aproximadamente 91%. A ligação às proteínas não é alterada nos vários estadios da doença (p.ex. compromisso hepático ou renal). A média em estado estacionário do volume de distribuição da dapagliflozina foi 118 l.

## Biotransformação

*Saxagliptina:* A biotransformação da saxagliptina é mediada primariamente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O metabolito principal da saxagliptina, 5-OH-saxagliptina, é também um inibidor competitivo da DPP-4, seletivo e reversível, com metade da potência da saxagliptina.

*Dapagliflozina:* A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para produzir 3-O-glucuronido dapagliflozina, que é um metabolito inativo. O 3-O-glucuronido dapagliflozina ou outros metabolitos não contribuem para os efeitos hipoglicemiantes. A formação de 3-O-glucuronido dapagliflozina é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pelo CYP foi uma via menor de depuração nos humanos.



## Eliminação

*Saxagliptina*: Os valores médios de semivida ( $t_{1/2}$ ) plasmática terminal para saxagliptina e para o seu metabolito principal são de 2,5 horas e 3,1 horas, respetivamente, e o valor  $t_{1/2}$  médio da inibição plasmática da DPP-4 foi de 26,9 horas. A saxagliptina é eliminada tanto pela via renal como hepática. Após a administração oral de uma dose única de 50 mg de saxagliptina-<sup>14</sup>C, 24%, 36%, e 75% da dose foi excretada na urina como saxagliptina, o seu metabolito ativo, e de radioatividade total, respetivamente. A depuração renal média de saxagliptina (~230 ml/min) foi maior do que a taxa de filtração glomerular média estimada (~120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

*Dapagliflozina*: A semivida ( $t_{1/2}$ ) plasmática terminal média para dapagliflozina foi de 12,9 horas após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg em indivíduos saudáveis. A depuração sistémica total média de dapagliflozina administrada por via intravenosa foi de 207 ml/min. A dapagliflozina e os metabolitos relacionados são eliminados principalmente por excreção pelas vias urinárias, sendo menos de 2% na forma de dapagliflozina inalterada.

## Linearidade

*Saxagliptina*: A  $C_{max}$  e a AUC de saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com a dose de saxagliptina. Não se observou acumulação apreciável quer de saxagliptina quer do seu metabolito principal com tomas únicas diárias repetidas em qualquer das doses. Não se observou dependência de tempo ou de dose na depuração de saxagliptina e do seu metabolito principal ao longo de 14 dias de tomas únicas diárias com saxagliptina em doses compreendidas entre 2,5 mg e 400 mg.

*Dapagliflozina*: A exposição à dapagliflozina aumentou proporcionalmente com o aumento da dose de dapagliflozina ao longo do intervalo de 0,1 a 500 mg e a sua farmacocinética não sofreu alterações ao longo do tempo após doses diárias repetidas até 24 semanas.

## Populações especiais

### Compromisso renal

*Saxagliptina*: Após uma dose única de saxagliptina em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ou DRT) classificados com base na depuração da creatinina os valores médios de AUC para saxagliptina foram 1,2, até 2,1 e 4,5 vezes mais elevados, respetivamente, que os valores de AUC em indivíduos com função renal normal. Os valores de AUC de 5-OH-saxagliptina também aumentaram. O grau de compromisso renal não afetou a  $C_{max}$  de saxagliptina ou do seu metabolito principal.

*Dapagliflozina*: Em estado estacionário (dapagliflozina 20 mg, uma vez dia, durante 7 dias), indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (determinado por depuração plasmática do io-hexol) tinham médias superiores de exposição sistémica da dapagliflozina de 32%, 60% e 87%, respetivamente, do que os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal. Em estado estacionário, a excreção urinária de glucose nas 24 horas foi altamente dependente da função renal e foram excretadas 85, 52, 18 e 11 g de glucose/dia em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal ou compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. O impacto da hemodiálise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

### Compromisso hepático

*Saxagliptina*: Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classe A da escala *Child-Pugh*), moderado (classe B da escala *Child-Pugh*) ou grave (classe C da escala *Child-Pugh*), as exposições à saxagliptina foram 1,1; 1,4 e 1,8 vezes mais elevadas, respetivamente, e as exposições ao BMS-510849 (metabolito da saxagliptina) foram 22%, 7% e 33% menos elevadas, respetivamente, do que as observadas em indivíduos saudáveis.

*Dapagliflozina*: Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes A e B *Child-Pugh*), a média de  $C_{max}$  e AUC de dapagliflozina era mais elevada em 12% e 36%, respetivamente, em

comparação com os indivíduos saudáveis do grupo controlo. Estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Em indivíduos com compromisso hepático grave (classe C *Child-Pugh*), as médias de  $C_{max}$  e AUC de dapagliflozina foram 40% e 67% superiores às dos indivíduos saudáveis do grupo controlo, respetivamente.

#### Idosos

*Saxagliptina*: Os doentes idosos (65-80 anos) apresentaram uma AUC de saxagliptina superior em 60% comparativamente a doentes mais novos (18-40 anos). Este facto não é considerado clinicamente significativo, pelo que, não se recomenda ajuste posológico de saxagliptina apenas com base na idade.

*Dapagliflozina*: Não existe aumento clinicamente significativo na exposição baseado apenas na idade em indivíduos até aos 70 anos de idade. Contudo, um aumento na exposição devido à diminuição da função renal relacionado com a idade pode ser esperado. Não existem dados suficientes para permitir conclusões relativamente à exposição em doentes com idade > 70 anos.

#### Género

*Saxagliptina*: Nas mulheres, foram observados valores de exposição sistémica à saxagliptina aproximadamente 25% superiores. Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de saxagliptina entre homens e mulheres.

*Dapagliflozina*: Calcula-se que a AUC<sub>ss</sub> média da dapagliflozina em mulheres seja 22% mais elevada do que nos homens.

#### Raça

*Saxagliptina*: A raça não foi identificada como co-variável estatisticamente significativa para a depuração aparente de saxagliptina e do seu metabolito.

*Dapagliflozina*: Não existiram diferenças clinicamente relevantes nas exposições sistémicas entre as raças Caucasiana, Negra ou Asiática.

#### Peso corporal

*Saxagliptina*: O peso corporal teve um impacto pequeno e clinicamente não significativo sobre a exposição à saxagliptina. Nas mulheres, foram observados valores de exposição sistémica à saxagliptina aproximadamente 25% superiores, esta diferença é considerada clinicamente não relevante.

*Dapagliflozina*: Foi observada diminuição da exposição à dapagliflozina com o aumento do peso. Consequentemente, doentes com baixo peso podem de alguma forma sofrer um aumento da exposição e doentes com peso elevado podem de alguma forma sofrer diminuição da exposição. Contudo, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas.

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

Os estudos não clínicos de saxagliptina como de dapagliflozina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Em macacos *cynomolgus*, a saxagliptina produziu lesões reversíveis na pele (descamação, ulceração e necrose) das extremidades (cauda, dedos, escroto e/ou nariz). O nível sem efeito (NOEL) observado para as lesões corresponde a 1 e 2 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o seu principal metabolito, respetivamente, na dose humana recomendada (DHR) de 5 mg/dia. A relevância clínica das lesões da pele é desconhecida e não foram observadas lesões da pele em humanos.

Em todas as espécies estudadas, em exposições a partir de 7 vezes a DHR, foram observados efeitos relacionados com a imunidade, hiperplasia linfóide mínima não-progressiva no baço, nódulos linfáticos e medula óssea sem sequelas adversas.

A saxagliptina originou toxicidade gastrointestinal em cães, incluindo fezes sanguinolentas/mucoides e enteropatia em doses mais elevadas com um NOEL correspondente a 4 e 2 vezes a exposição humana na DHR para a saxagliptina e o seu metabolito, respetivamente. O efeito no peso corporal das crias foi observado até ao dia 92 e 120 pós-nascimento em fêmeas e machos, respetivamente.

#### Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

Foram observados efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses elevadas causando sinais evidentes de toxicidade. A saxagliptina não foi teratogénica em quaisquer doses avaliadas em ratos e coelhos. Em doses elevadas em ratos, a saxagliptina causou ossificação reduzida (um atraso no desenvolvimento) da pélvis fetal e redução do peso corporal fetal (na presença de toxicidade materna) com um NOEL correspondente a 303 e 30 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o metabolito principal, respetivamente, na DHR. Nos coelhos, os efeitos da saxagliptina limitaram-se a alterações esqueléticas menores somente observadas em doses materno-tóxicas (NOEL de 158 e 224 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o metabolito principal, respetivamente, na DHR). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-nascimento em ratos, a saxagliptina causou redução do peso das crias em doses materno-tóxicas, com NOEL de 488 e 45 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o metabolito principal, respetivamente, na DHR. O efeito no peso corporal das crias foi observado até ao dia 92 e 120 pós-nascimento em fêmeas e machos, respetivamente.

A administração direta de dapagliflozina a ratos jovens recém-desmamados, e a exposição indireta durante o fim da gravidez (período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez no que respeita a maturação renal humana) e aleitamento, estão associados a um aumento da incidência e/ou gravidade da ectasia pélvica e tubular renal nos descendentes.

Num estudo em jovens, quando a dapagliflozina foi diretamente doseada em ratos jovens desde o dia 21 pós-nascimento até ao dia 90 pós-nascimento, foram notificadas ectasias pélvicas e tubulares renais (com aumentos, relacionados com a dose, no peso do rim e aumento renal macroscópico) para todos os níveis de dose; a exposição das crias à dose mais baixa testada foi  $\geq 15$  vezes a dose humana máxima recomendada. As ectasias pélvicas e tubulares renais observadas em animais juvenis não foram completamente reversíveis no período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Dapagliflozina foi administrada a ratos reprodutores desde o dia 6 de gestação até ao dia 21 pós-nascimento, e as crias foram expostas indiretamente *in utero* e ao longo do aleitamento. Um aumento da incidência ou gravidade da ectasia pélvica renal foi observado na descendência adulta das mães tratadas embora apenas na dose mais elevada testada (com exposições à dapagliflozina das mães e crias de 1.415 vezes e 137 vezes, respetivamente, o valor da dose humana máxima recomendada (DHMR)). Adicionalmente, a toxicidade no desenvolvimento foi limitada a reduções relacionadas com a dose no peso corporal da ninhada, e apenas observadas para doses  $\geq 15$  mg/kg/dia (exposições da ninhada  $\geq 29$  vezes os valores humanos na DHMR). Toxicidade materna foi evidente apenas para a dose mais elevada testada, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimentos com a dose. O nível em que não foram observados efeitos adversos (NOAEL) na toxicidade de desenvolvimento está associado a uma exposição sistémica materna de 19 vezes os valores humanos na DHMR.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos, a dapagliflozina não causou nem toxicidade materna nem no desenvolvimento em qualquer dose testada; a dose máxima testada correspondeu a uma exposição sistémica de 1.191 vezes o valor da DHMR. Em ratos, a dapagliflozina não foi nem embriofetal, nem teratogénica para exposições até 1.441 vezes os valores humanos na DHMR.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460i)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Lactose  
Estearato de magnésio (E470b)  
Sílica para uso dental (E551)

### Revestimento

Álcool poli(vinílico) (E1203)  
Macrogol (3350)  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco (E553b)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E 172)

### Tinta de impressão

Shellac  
Laca de alumínio de indigotina (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister PA/Alu/PVC-Alu  
Embalagens de 14, 28 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário  
Embalagens de 30 comprimidos revestidos por película em blisters

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1108/001 14 comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1108/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1108/003 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1108/004 30 comprimidos revestidos por película

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 15 de julho de 2016

Data da última renovação: 19 de maio de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
saxagliptina/dapagliflozina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém cloridrato de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1108/001 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1108/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1108/003 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1108/004 30 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

qtern 5 mg/10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos  
saxagliptina/dapagliflozina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS CALENDÁRIO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos  
saxagliptina/dapagliflozina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Qtern 5 mg/10 mg comprimidos revestidos por película saxagliptina/dapagliflozina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Qtern e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Qtern
3. Como tomar Qtern
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qtern
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Qtern e para que é utilizado**

Qtern contém as substâncias ativas saxagliptina e dapagliflozina. Ambas pertencem a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”. Este medicamento é tomado por via oral para a diabetes.

Qtern é utilizado para um tipo de diabetes chamada “diabetes *mellitus* tipo 2” em doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos). Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas não produz insulina suficiente ou o seu corpo não consegue utilizar a insulina que produz corretamente. Isto origina um nível elevado de açúcar no seu sangue. As duas substâncias ativas em Qtern atuam de formas diferentes para ajudar a controlar o nível de açúcar no seu sangue e remover o excesso de açúcar do seu corpo através da sua urina.

Qtern é utilizado para tratar a diabetes tipo 2 quando:

- saxagliptina ou dapagliflozina isoladamente em associação com metformina e/ou sulfonilureia não podem controlar a sua diabetes.
- já está a ser tratado com saxagliptina e dapagliflozina com comprimidos únicos. O seu médico pode pedir-lhe para mudar este medicamento.

É importante que continue a seguir as recomendações que lhe foram dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre dieta e exercício físico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Qtern**

##### **Não tome Qtern:**

- se tem alergia à saxagliptina, à dapagliflozina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve uma reação alérgica grave a quaisquer outros medicamentos semelhantes (por exemplo inibidores da DPP-4, como sitagliptina, linagliptina, alogliptina, ou inibidores do SGLT2 como canagliflozina, empagliflozina) que toma para controlar o seu açúcar no sangue.

Não tome Qtern se alguma das situações acima se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Qtern, e durante o tratamento:

- tem ou teve uma doença do pâncreas chamada pancreatite. Possíveis sinais de pancreatite estão listados na secção 4.
- se está a tomar medicamentos para baixar a sua tensão arterial (anti hipertensores) e tem história de tensão arterial baixa (hipotensão). Para mais informação, ver secção “Outros medicamentos e Qtern”, abaixo.
- se tem valores muito elevados de açúcar no seu sangue que podem fazer com que fique desidratado (perder muito líquido do seu corpo). Possíveis sinais de desidratação estão listados na secção 4. Informe o seu médico antes de começar a tomar Qtern se tiver algum destes sinais.
- se tiver ou desenvolver náuseas (sentir-se doente), vômitos ou febre ou se não for capaz de comer ou beber. Estas condições podem causar desidratação. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Qtern até recuperar para prevenir a desidratação.
- se tem problemas de fígado moderados ou graves.
- se perder peso rapidamente, sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética” – um problema raro mas grave, às vezes apresentando risco de vida que pode aparecer com a diabetes devido aos níveis elevados de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue, encontrados nas análises. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode estar aumentado num jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, reduções súbitas nas doses de insulina, ou um aumento da necessidade de insulina devido a uma grande cirurgia ou doença grave.
- se tem “diabetes tipo 1” o seu organismo não produz insulina. Qtern não deve ser utilizado para tratar esta condição.
- se tem ou teve uma reação de hipersensibilidade (alérgica) grave ou há suspeita. Sinais de uma reação alérgica grave estão listados na secção 4.
- se costuma ter infeções nas vias urinárias.
- se tem história de doença grave de coração.
- se sofre de insuficiência cardíaca ou tem outros fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca tais como problemas nos seus rins. O seu médico irá informá-lo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas podem incluir, mas não estão limitados a, aumento da falta de ar, rápido aumento de peso e inchaço dos pés (edema dos pés). Deve contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir qualquer um destes sintomas.
- se tem dor articular grave.
- se a capacidade do seu corpo de lutar contra infeções for reduzida, por exemplo se tiver uma doença como a SIDA ou se foi submetido a um transplante de órgão.
- se está a tomar um medicamento para baixar o seu açúcar no sangue, como insulina ou sulfonilureias (ver “Outros medicamentos e Qtern”).

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Qtern.

As lesões diabéticas da pele (lesões na pele como feridas ou úlceras) são uma complicação frequente da diabetes. Foi observada erupção na pele com ambas saxagliptina e dapagliflozina quando administradas separadamente (ver secção 4). É aconselhável seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a pele.

Contacte o seu médico se tiver bolhas na pele, pois pode ser um sinal de uma condição chamada penfigoide bolhoso. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Qtern.

Para todos os doentes com diabetes é importante verificar os seus pés regularmente e aderir a qualquer outro conselho sobre cuidados dos pés dado pelo seu profissional de saúde.



Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço nos órgãos genitais ou na área entre os órgãos genitais e o ânus com febre ou sensação de mal-estar geral. Estes sintomas podem ser um sinal de uma infecção rara mas grave ou até potencialmente fatal, denominada fasciite necrotizante do períneo ou gangrena de Fournier, que destrói o tecido abaixo da pele. A gangrena de Fournier tem que ser imediatamente tratada.

### **Função renal**

A sua função renal deve ser verificada antes de começar a tomar Qtern. Durante o tratamento com este medicamento, o seu médico irá verificar a sua função renal uma vez por ano ou com mais frequência se tiver agravamento da função renal.

### **Análises à urina**

Devido ao modo de ação de Qtern, a sua urina dará resultados positivos para açúcar enquanto tomar este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Qtern não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Qtern**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico:

- se está a tomar um medicamento utilizado para remover a água do corpo (diurético). O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Qtern. Possíveis sinais de perda de muito líquido pelo seu corpo estão listados no início da secção 4.
- se está a tomar outro medicamento que diminui a quantidade de açúcar no seu sangue, como uma sulfonilureia (por exemplo, glimepirida). O seu médico pode querer diminuir a dose deste outro medicamento, para evitar que fique com níveis baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia).
- se estiver a utilizar medicamentos que contenham alguma das seguintes substâncias ativas, que podem ter um efeito de degradação de Qtern no seu corpo. O seu médico pode pedir-lhe para verificar os seus níveis de açúcar no sangue com mais frequência enquanto estiver a tomar estes medicamentos.
  - Carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína. Estas podem ser utilizadas para controlar ataques epiléticos (convulsões) ou dor crónica.
  - Dexametasona – um medicamento esteroide. Pode ser utilizado para tratar inflamação em diferentes partes do corpo e órgãos.
  - Rifampicina. É um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose.
  - Cetoconazol. Pode ser utilizado para tratar infeções por fungos.
  - Diltiazem. É um medicamento utilizado para tratar a angina (dor no peito) e baixar a tensão arterial.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico antes de tomar Qtern.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Qtern não está recomendado durante a gravidez e o seu médico irá pedir-lhe para parar de tomar este medicamento se ficar grávida. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no seu sangue durante a gravidez.

Não utilize Qtern se está a amamentar. Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. Fale com o seu médico se pretende amamentar ou está a amamentar antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é expectável que Qtern afete a sua capacidade para conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Se sentir tonturas enquanto está a tomar este medicamento, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas. Tomar este medicamento com outro medicamento que reduz o açúcar no sangue, como uma sulfonilureia, pode provocar níveis muito baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). Pode causar sintomas como tremores, suores e alterações na visão, e podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Qtern contém lactose**

Qtern contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

#### **Qtern contém sódio**

Qtern contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Qtern**

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

#### **Quanto deve tomar**

- A dose recomendada é um comprimido por dia.

#### **Ao tomar este medicamento**

- Engula o comprimido inteiro com meio copo de água.
- Pode tomar o seu comprimido com ou sem alimentos.
- Pode tomar o seu comprimido a qualquer hora do dia. No entanto, tente tomar o comprimido à mesma hora todos os dias. Isto ajudá-lo-á a lembrar-se de o tomar.

O seu médico pode receitar outros medicamentos para baixar a quantidade de açúcar no seu sangue. Lembre-se de tomar o(s) outro(s) medicamento(s) conforme indicado pelo seu médico. Isto irá ajudá-lo a obter os melhores resultados para a sua saúde.

#### **Dieta e exercício físico**

Para controlar a sua diabetes, deverá prosseguir com a dieta e o exercício físico, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício físico. Em particular, se está a seguir uma dieta de controlo de peso para diabéticos, continue a segui-la enquanto estiver a tomar Qtern.

#### **Se tomar mais Qtern do que deveria**

Se tomou mais comprimidos de Qtern do que deveria, fale com um médico ou vá imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Qtern**

O que fazer se se esqueceu de tomar um comprimido.

- Se tiverem passado menos de 12 horas desde que devia ter tomado a sua dose, tome uma dose de Qtern assim que se lembrar. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- Se tiverem passado mais de 12 horas desde que devia ter tomado a sua dose, não tome a dose que se esqueceu. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar de Qtern para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Qtern**

Não pare de tomar Qtern sem falar primeiro com o seu médico. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar sem este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar Qtern e consulte imediatamente um médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**

- **Sintomas de uma reação alérgica grave (reação anafilática, angioedema)** raramente observada, (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas), que podem incluir:
  - erupção na pele
  - aparecimento de manchas vermelhas na sua pele (urticária)
  - inchaço da cara, lábios, língua, e garganta que pode causar dificuldade a respirar ou a engolir.

O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar a sua reação alérgica e um medicamento diferente para a sua diabetes.

- **Pancreatite**, raramente observada (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas): dor grave e persistente no abdómen (zona do estômago) que pode irradiar para as suas costas, bem como náuseas e vômitos, dado que pode ser um sinal de pâncreas inflamado.

- **Desidratação, (perder muito líquido do seu corpo)**, raramente observada.

Estes são sinais de desidratação:

- boca muito seca ou pegajosa, sentir muita sede,
- sensação de muito sono ou cansaço,
- urinar pouco ou nada,
- batimentos cardíacos acelerados.

- **Infeções do trato urinário**, frequentemente observadas (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).

Estes são sinais de uma infecção grave das vias urinárias:

- febre e/ou arrepios,
- sensação de ardor quando urinar (micção),
- dor nas costas ou de lado.

Embora pouco frequente, se vir sangue na sua urina, informe o seu médico imediatamente.

- **Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia)**, muito frequentemente observados (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) se utilizado com outros medicamentos para a diabetes conhecidos por causarem hipoglicemia.

Estes são sinais de açúcar baixo no sangue:

- tremer, suar, sentir-se muito ansioso, batimentos cardíacos acelerados
- sensação de fome, dor de cabeça, alterações na visão
- uma mudança no seu humor ou sensação de confusão.

O seu médico irá dizer-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais acima.

- **Cetoacidose diabética**, raramente observada

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver também secção 2 Advertências e precauções):

- aumento dos níveis de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue
- rápida perda de peso
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente
- dor de estômago
- sede excessiva

- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço involuntários
- um cheiro doce do seu hálito, um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor.

Isto pode ocorrer independentemente dos níveis de glicose no sangue. O seu médico pode decidir interromper temporariamente ou permanentemente o seu tratamento com Qtern.

- **Fasciíte necrotizante do períneo** (gangrena de Fournier), uma infecção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus, observado muito raramente (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).

Pare de tomar Qtern e consulte um médico ou enfermeiro imediatamente, se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados.

### **Outros efeitos indesejáveis enquanto tomar Qtern isoladamente ou em associação com metformina:**

#### **Muito frequentes**

- infecção do trato respiratório superior ou pulmões
- infecção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite)
- inflamação do nariz ou garganta (nasofaringite) (sinais desta situação podem incluir uma constipação ou garganta inflamada)

#### **Frequentes**

- infecção genital (candidíase) no seu pênis ou vagina (sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento anormal ou odor)
- dor nas costas
- urinar mais do que o habitual ou sentir necessidade de urinar com mais frequência
- alterações no valor de colesterol ou gorduras no seu sangue (detetado nas análises)
- aumento da quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (detetado nas análises)
- diminuição da depuração renal da creatinina (detetado nas análises) no início do tratamento
- tonturas
- cansaço
- dor articular grave (artralgia)
- náuseas
- diarreia
- inflamação do estômago ou intestino geralmente causada por uma infecção (gastroenterite)
- dor de cabeça, dor muscular (mialgia)
- vômitos, inflamação do estômago (gastrite)
- erupção na pele

#### **Pouco frequentes**

- sede
- prisão de ventre
- acordar durante a noite para urinar
- boca seca
- diminuição de peso
- aumento da creatinina (detetado nas análises laboratoriais ao sangue) no início do tratamento
- aumento da ureia (detetado nas análises laboratoriais ao sangue)
- erupção na pele que pode incluir pequenas elevações, irritação da pele ou comichão desagradável
- dificuldade em ter ou manter uma ereção (disfunção erétil)
- infecção fúngica
- reações de hipersensibilidade
- comichão, na área genital (prurido genital ou prurido vulvovaginal) ou desconforto enquanto urinar

### **Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Qtern**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Qtern**

- As substâncias ativas são saxagliptina e dapagliflozina.  
Cada comprimido contém cloridrato de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina e dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina
- Os outros componentes são:
  - núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460i), croscarmelose sódica (E468) (ver secção 2 “Qtern contém sódio”), lactose (ver secção 2 “Qtern contém lactose”), estearato de magnésio (E470b), sílica para uso dental (E551).
  - revestimento: álcool poli(vinílico) (E1203), macrogol (3350), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).
  - tinta de impressão: shellac, laca de alumínio de indigotina (E132).

### **Qual o aspeto de Qtern e conteúdo da embalagem**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, castanho claro a castanho, biconvexos, redondos, com a impressão “5/10” numa face e impressão “1122” na outra face, em tinta azul.

Os comprimidos de Qtern 5 mg/10 mg estão disponíveis em blisters de alumínio em embalagens de 14, 28 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário e 30 comprimidos revestidos por película em blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### **Fabricante**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 4455000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>