



DISPOSICIÓN N° 8182

BUENOS AIRES, 17 DE JULIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000085-17-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



DISPOSICIÓN N° 8182

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



DISPOSICIÓN N° 8182

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial QTERN y nombre/s genérico/s SAXAGLIPTINA - DAPAGLIFLOZINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por ASTRAZENECA S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 30/03/2017 08:49:14, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 30/03/2017 08:49:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 30/03/2017 08:49:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 30/03/2017 08:49:14 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



DISPOSICIÓN N° 8182

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000085-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

**Qtern®
Saxagliptina 5 mg/Dapagliflozina 10 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Qtern®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Qtern®**
3. Cómo tomar **Qtern®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Qtern®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es **Qtern y para qué se utiliza**

Qtern® contiene los principios activos saxagliptina y dapagliflozina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos que se denominan "antidiabéticos orales".

- Este medicamento para la diabetes, se toma por vía oral.
- Este medicamento se utiliza si su diabetes no puede controlarse con otros antidiabéticos orales, junto con la dieta y el ejercicio.

Qtern® se utiliza para tratar un tipo de diabetes llamada "diabetes mellitus tipo 2" en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores). La "diabetes mellitus tipo 2" es el tipo de diabetes que normalmente aparece cuando se es mayor. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas no produce suficiente insulina o su cuerpo no es capaz de utilizar la insulina que produce de forma adecuada. Esto da lugar a un nivel alto de azúcar en la sangre. Los dos principios activos de **Qtern®** actúan de dos maneras diferentes para ayudar a controlar su nivel de azúcar en sangre y eliminar el exceso de azúcar de su cuerpo a través de la orina.

Es importante que continúe con las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico.

2. Qué necesita saber antes de tomar **Qtern**

No tome **Qtern®:**

- si es alérgico a la saxagliptina, dapagliflozina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 *Contenido del envase e información adicional*).
- si ha tenido alguna reacción alérgica grave a cualquier otro medicamento similar (como por ejemplo, inhibidores de la DPP-4 como sitagliptina, linagliptina, alogliptina o inhibidores SGLT2 como canagliflozina, empagliflozina) que tome para controlar el azúcar en sangre.

No tome **Qtern®** si presenta alguna de las condiciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **Qtern®**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Qtern®**, y durante el tratamiento:

- si tiene “diabetes tipo 1”, (el tipo que aparece normalmente cuando se es joven y su organismo no produce nada de insulina). si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.
- si tiene problemas moderados o graves del riñón.
- si tiene un trastorno que disminuye la capacidad de su cuerpo para combatir las infecciones, tales como una enfermedad como el SIDA o debido a medicamentos que pueden administrarse después de un trasplante de órganos.
- si tiene algún problema moderado o grave del hígado.
- si experimenta una pérdida de peso rápida, si tiene náuseas o vómitos, tiene dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia y cansancio poco habitual, olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor, contacte con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente. Estos síntomas pueden ser señal de “cetoacidosis diabética”, un problema que ocurre con la diabetes debido a un incremento de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, que se detecta en los análisis. El riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética se puede incrementar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducciones bruscas en la dosis de insulina, o una necesidad mayor de insulina debido a una cirugía importante o una enfermedad grave.
- si tiene o ha tenido una reacción de hipersensibilidad grave o si sospecha que la tiene o pudiera haberla tenido.
- si tiene antecedentes de enfermedad cardíaca grave.
- si sufre insuficiencia cardíaca o presenta otros factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca tales como problemas de riñón. Su médico le informará sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Los síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, una sensación creciente de falta de aire, aumento rápido de peso e hinchazón de los pies (edema maleolar).
Debe contactar con su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.
- si está tomando medicamentos para disminuir la presión arterial (antihipertensivos) o tiene antecedentes de presión arterial baja (hipotensión). Para más información, ver sección *Toma de Qtern® con otros medicamentos* más adelante.
- si tiene niveles muy altos de azúcar en su sangre que pueden provocarle deshidratación (que el cuerpo pierda demasiado líquido). Los posibles signos de deshidratación se incluyen al principio de la sección 4 *Posibles efectos adversos*. Informe a su médico antes de empezar a tomar **Qtern®** si presenta alguno de estos signos.
- si tiene o desarrolla náuseas (ganas de vomitar), vómitos o fiebre o es incapaz de comer o beber.
Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar **Qtern®** hasta que se recupere con el fin de prevenir una deshidratación.
- Si presenta a menudo infecciones urinarias, sean leves, moderadas, o graves como el caso de urosepsis o pielonefritis, que pueden causar fiebre y/o escalofríos, sensación de ardor cuando orina, sangre en orina y dolor en la espalda o costado. Debe contactar con su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.
- si tiene 75 años de edad o más.
- si está tomando otro medicamento para disminuir el azúcar en sangre tales como insulina o sulfonilureas.
- si está tomando otro medicamento para la diabetes que contenga “pioglitazona”.
- si presenta un aumento de la cantidad de glóbulos rojos en sangre, observado en los análisis.

Si presenta alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar **Qtern®**.

Las lesiones cutáneas diabéticas (daños cutáneos como heridas o úlceras) son una complicación frecuente de la diabetes. Se ha observado erupción cutánea con saxagliptina (ver sección 4 *Posibles efectos adversos*) y con ciertos medicamentos antidiabéticos de la misma clase que saxagliptina. Se le aconseja que siga las recomendaciones sobre los cuidados de la piel y del pie indicadas por su médico.

Funcionamiento de los riñones

Debe hacerse una revisión de la función renal antes de empezar a tomar y mientras esté en tratamiento con este medicamento.

Análisis de orina

Debido a cómo actúa **Qtern®**, su orina dará positivo para glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Qtern® no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Qtern®

Toma de **Qtern®** con otros medicamentos: Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Especialmente informe a su médico:

- si está tomando un medicamento empleado para aumentar la cantidad de líquido que su organismo elimina (diurético). Su médico puede pedirle que deje de tomar **Qtern®**. Los posibles signos de la pérdida excesiva de líquido del organismo se recogen al principio de la sección 4 *Posibles efectos adversos*.
- si está tomando medicamentos que contengan algunos de los siguientes principios activos:
 - Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína. Estos pueden utilizarse para controlar los ataques epilépticos (convulsiones) o el dolor crónico.
 - Dexametasona, un medicamento esteroide. Puede utilizarse para tratar la inflamación en diferentes partes del cuerpo y órganos.
 - Rifampicina. Éste es un antibiótico utilizado para tratar infecciones como la tuberculosis.
 - Ketoconazol. Puede utilizarse para tratar infecciones por hongos.
 - Diltiazem. Éste es un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho (dolor en el pecho) y para disminuir la presión arterial.

Si presenta alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar **Qtern®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. **Qtern®** no está recomendado durante el embarazo, y en caso de quedarse embarazada su médico le pedirá que deje de tomar este medicamento. Consulte a su médico sobre la mejor forma de controlar su glucemia durante el embarazo.

No debe usar **Qtern®** si está amamantando. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna humana. Consulte a su médico si le gustaría amamantar, o está haciéndolo antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que **Qtern®** afecte a su capacidad para conducir un coche o usar herramientas o máquinas.

Si siente mareo mientras toma **Qtern®**, no conduzca ni use herramientas o máquinas. Tomar este medicamento puede provocar que los niveles de azúcar disminuyan demasiado (hipoglucemia), lo cual puede provocar síntomas tales como temblor, sudoración y alteraciones de la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Qtern® contiene lactosa

Qtern® contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Qtern

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Qué cantidad debe tomar

- La dosis recomendada es de un comprimido al día.

Cómo tomar este medicamento

- Trague el comprimido entero con medio vaso de agua.
- Puede tomar el comprimido con o sin alimentos.
- Puede tomar el comprimido a cualquier hora del día. Sin embargo, procure tomarlo a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Su médico puede recetarle otros medicamentos para disminuir la cantidad de azúcar en su sangre.

Recuerde tomar estos otros medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico. Esto ayudará a obtener los mejores resultados para su salud.

Dieta y ejercicio

Para controlar su diabetes, deberá continuar con la dieta y el ejercicio, incluso cuando tome este fármaco. Por eso es importante que continúe con las recomendaciones sobre dieta y ejercicio de su médico. En particular, si sigue una dieta de control de peso para diabéticos, continúe con ella mientras esté tomando **Qtern®**.

Si toma más Qtern® del que debe

Si toma más comprimidos de **Qtern®** de los debidos, consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Qtern®

Lo que debe hacer si olvidó tomar un comprimido.

- Si han pasado menos de 12 horas desde que hubiera tenido que tomar la dosis, tome una dosis de **Qtern®** en cuanto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si han pasado más de 12 horas desde que hubiera tenido que tomar la dosis, sáltese la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de **Qtern®** para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Qtern®

No deje de tomar **Qtern®** sin antes consultar a su médico. Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar sin este medicamento.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas pueden requerir atención médica inmediata:

Deje de tomar Qtern® y consulte a un médico inmediatamente si observa alguno de estos efectos adversos graves:

- Los síntomas de una reacción alérgica grave, observada de forma rara, (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), que pueden incluir:
 - Erupción cutánea
 - Ronchas rojas elevadas en la piel (habones)
 - Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar.

Su médico podría recetarle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

- **Pancreatitis**, ocurre con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor intenso y persistente en el abdomen (área del estómago) que puede llegar hasta la espalda, así como náuseas y vómitos que podrían ser señal de tener el páncreas inflamado.

- **Deshidratación (pérdida excesiva de líquidos del organismo)** ocurre con poca frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Estos son los signos de deshidratación:

- boca muy seca o pegajosa, sensación de sed intensa
 - sensación intensa de somnolencia o cansancio
 - micciones (orina) escasas o nulas
 - latido cardíaco rápido.
- **Infección del tracto urinario**, ocurre frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Estos son los signos de una infección grave del tracto urinario:

- fiebre y/o escalofríos
- sensación de escozor al orinar
- dolor de espalda o en el costado.

Aunque es poco frecuente, si observa sangre en la orina, informe a su médico inmediatamente.

- **Niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia)**, observado muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) si se utiliza con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe que causan hipoglucemia.

Los signos de una disminución del azúcar en sangre son:

- escalofríos, sudoración, sensación de gran ansiedad, latido cardíaco rápido
- sensación de hambre, dolor de cabeza, alteraciones de la visión
- cambio del estado de ánimo o sensación de confusión.

Su médico le explicará cómo tratar la disminución de los niveles de azúcar en sangre y qué hacer si sufre alguno de los signos anteriores.

- **Cetoacidosis diabética**, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Éstos son los signos de cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 *Advertencias y precauciones*):

- aumento de los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre
- pérdida de peso rápida
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago

- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia y cansancio poco habituales
- olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente en su orina o sudor.

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Su médico debe decidir si interrumpe de forma temporal o permanente su tratamiento con **Qtern®**.

Deje de tomar **Qtern®** y consulte a un médico inmediatamente, si nota algunos de los efectos adversos graves citados anteriormente.

Otros efectos adversos del tratamiento con Qtern® solo o en combinación con metformina:

Frecuentes

- infecciones genitales (candidiasis) del pene o la vagina (los signos pueden incluir irritación, picor y flujo u olor anormal)
- dolor de espalda
- mayor cantidad de orina de lo normal o necesidad de orinar más frecuentemente
- cambios en los niveles de colesterol o lípidos en sangre (observado en los análisis)
- cambios en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)
- mareos
- cansancio
- dolor de estómago
- dolor articular intenso (artralgia)
- infección del pecho o los pulmones
- infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y los ojos (sinusitis)
- inflamación de nariz o garganta (nasofaringitis) (los signos también pueden incluir catarro o dolor de garganta)
- dolor de estómago e indigestión (dispepsia)
- náuseas
- diarrea
- inflamación del estómago o el intestino causado habitualmente por una infección (gastroenteritis)
- dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia)
- vómitos, inflamación del estómago (gastritis)
- cambios en las pruebas de laboratorio (por ejemplo disminución del aclaramiento renal de creatinina o aumento del hematocrito)
- erupción

Poco frecuentes

- sed
- estreñimiento
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- sequedad de boca
- disminución de peso
- cambios en los análisis de sangre, por ejemplo, aumento de creatinina o urea en sangre o elevación de triglicéridos (conocido como hipertrigliceridemia)
- disminución de la función renal
- erupción cutánea que puede incluir bultos, irritación de la piel o picor desagradable
- dificultades en lograr o mantener una erección (disfunción eréctil)
- infección fúngica
- reacciones de hipersensibilidad
- picor en la zona genital (prurito genital o prurito vulvovaginal) o molestias al orinar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Qtern

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase.
- Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Qtern®

- Los principios activos son saxagliptina y dapagliflozina.
Cada comprimido contiene hidrocloreuro de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra (ver sección 2 *Qtern® contiene lactosa*), estearato de magnesio, dióxido de silicio.
 - película de recubrimiento: Opadry® II blanco (alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio, talco), Opadry® II caramelo (alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Qtern® 5 mg/10 mg son de color marrón claro a marrón, biconvexos, redondos, recubiertos con película.

Presentaciones de Qtern®: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos en blíster calendario.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 74620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Qtern® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

**Qtern®
Saxagliptina 5 mg/Dapagliflozina 10 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de Qtern® contiene: hidrocloreto de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra, estearato de magnesio, dióxido de silicio, Opadry® II blanco^a, Opadry® II caramelo^b.

^a alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco.

^b alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD21.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Qtern®, combinación a dosis fijas de saxagliptina y dapagliflozina, está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2:

- para mejorar el control glucémico cuando metformina y/o una sulfonilurea (SU) y uno de los principios activos de Qtern®, no logren un control glucémico adecuado,
- cuando ya están siendo tratados con la combinación por separado de saxagliptina y dapagliflozina.

(Ver Posología y modo de administración, Advertencias y precauciones, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas para consultar los datos disponibles en las diferentes combinaciones estudiadas.)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción de Qtern®

Qtern® es una combinación de saxagliptina y dapagliflozina, que poseen mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico. La saxagliptina, mediante la inhibición selectiva de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) aumenta la secreción de insulina mediada por glucosa intestinal (efecto incretina). La dapagliflozina, un inhibidor selectivo del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2), inhibe la reabsorción renal de glucosa independientemente de la insulina. La acción de ambos medicamentos está regulada por los niveles de glucosa plasmática.

Mecanismo de acción de saxagliptina

Saxagliptina es un inhibidor muy potente (K_i: 1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo de la DPP-4, una enzima responsable del catabolismo de las hormonas incretinas. Esto da lugar a un aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa, reduciendo así las concentraciones de glucosa sanguínea en ayunas y postprandial.

Mecanismo de acción de dapagliflozina

Dapagliflozina es un inhibidor muy potente, selectivo y reversible (K_i : 0,55 nM) del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2). Dapagliflozina bloquea la reabsorción de la glucosa filtrada desde el segmento S1 del túbulo renal, reduciendo de forma eficaz la glucosa en sangre de forma dependiente de la glucosa e independiente de la insulina. Dapagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma tanto en ayunas como postprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. El aumento de la excreción urinaria de glucosa con la inhibición del cotrasportador SGLT2 produce una diuresis osmótica y puede resultar en una reducción en la presión arterial sistólica.

Efectos farmacodinámicos

La administración de saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. La inhibición de la actividad plasmática de la DPP-4 por saxagliptina durante al menos 24 horas tras su administración oral se debe a su elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada en el sitio activo. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP-4 provocó un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y del polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producida por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producido por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa plasmática en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa plasmática tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida.

El efecto glucosúrico de dapagliflozina se observa después de la primera dosis, es continuo durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene a lo largo de todo el tratamiento. Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observó glucosuria sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años tras el inicio del tratamiento. La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl).

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de la combinación a dosis fijas de saxagliptina 5 mg/dapagliflozina 10 mg se evaluó en tres ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo / placebo en 1.169 sujetos adultos con diabetes mellitus tipo 2. Se realizó un estudio con saxagliptina y dapagliflozina añadidas concomitantemente con metformina durante 24 semanas.

También se realizaron dos ensayos de tratamiento de adición en los que se añadió dapagliflozina a saxagliptina más metformina o bien saxagliptina a dapagliflozina más metformina durante 24 semanas, seguidos de un periodo de extensión del tratamiento de 28 semanas. El perfil de seguridad de la combinación de saxagliptina más dapagliflozina en estos ensayos durante un tiempo de hasta 52 semanas fue comparable a los perfiles de seguridad de los componentes por separado.

Control glucémico

Tratamiento concomitante con saxagliptina y dapagliflozina en pacientes controlados inadecuadamente con metformina

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado con metformina sola ($HbA_{1c} \geq 8\%$ y $\leq 12\%$), participaron en este estudio de superioridad aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo durante

24 semanas para comparar la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadida concomitantemente a metformina frente a la administración de saxagliptina (inhibidor DPP-4) o dapagliflozina (inhibidor de SGLT-2) añadidas a metformina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg añadidas a metformina, saxagliptina 5 mg y placebo añadidos a metformina, o dapagliflozina 10 mg y placebo añadidos a metformina.

El grupo de saxagliptina y dapagliflozina logró a las 24 semanas reducciones significativamente mayores de la HbA1c en comparación con el grupo de saxagliptina o con el grupo de dapagliflozina (ver tabla 1).

Tabla 1. HbA1c en la semana 24 en el estudio controlado con comparador activo que compara la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadidas concomitantemente a metformina frente a saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²
HbA1c (%) en la semana 24¹			
Valor inicial (media)	8,93	9,03	8,87
Cambio respecto al valor inicial (media ajustada ³) (Intervalo de confianza [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferencia con saxagliptina + metformina (media ajustada ³) (IC 95 %)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Diferencia con dapagliflozina + metformina (media ajustada ³) (IC 95 %)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

² Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

³ Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

⁴ Valor de p <0,0001.

⁵ Valor de p=0,0166.

La mayoría de los pacientes en este estudio presentaban una HbA1c inicial > 8 % (ver tabla 2). La combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadida a metformina ha demostrado consistentemente mayores reducciones de la HbA1c independientemente del valor inicial de HbA1c comparada con saxagliptina o dapagliflozina por separado añadidas a metformina. En un análisis de subgrupos previamente especificados por separado, las reducciones medias desde el valor inicial en la HbA1c fueron generalmente mayores en los pacientes con valores iniciales más altos de HbA1c.

Tabla 2. Análisis de subgrupos de HbA1c por el valor inicial de HbA1c en la semana 24 en sujetos aleatorizados

Tratamientos	Cambio medio ajustado desde el valor inicial por HbA1c de referencia		
	< 8,0 %	≥ 8 % a < 9,0 %	≥ 9,0 %
Saxagliptina + Dapagliflozina + Metformina Cambio medio ajustado desde el 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 Cambio medio ajustado desde el 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 Cambio medio ajustado desde el valor inicial (IC 95 %)	-0,45 (n=37) (-0,77, -0,13)	-0,84 (n=52) (-1,11, -0,57)	-1,87 (n=62) (-2,11, -1,63)

N es el número de sujetos aleatorizados con al menos una dosis de la medicación doble ciego durante el tratamiento doble ciego a corto plazo.

n = número de sujetos con valores iniciales no-ausentes y un valor en la semana 24.

Proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7 %

Un cuarenta y uno por ciento (41,4 %) (IC 95%, 34,5 a 48,2) de los pacientes en el grupo de la combinación de saxagliptina y dapagliflozina alcanzó niveles de HbA1c inferiores al 7 % en comparación con el 18,3 % (IC 95%, 13,0 a 23,5) de los pacientes en el grupo de saxagliptina y del 22,2 % (IC 95%, 16,1 a 28,3) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina.

Terapia añadida con dapagliflozina en pacientes controlados inadecuadamente con saxagliptina más metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración comparó la adición secuencial de 10 mg de dapagliflozina a 5 mg de saxagliptina y metformina frente a la adición de placebo a 5 mg de saxagliptina (inhibidor DPP-4) y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con control glucémico inadecuado (HbA1c ≥ 7 % y ≤ 10,5 %). Trescientos veinte (320) sujetos fueron aleatorizados en partes iguales a un grupo de dapagliflozina añadida a saxagliptina más metformina o bien a un grupo de tratamiento de placebo más saxagliptina más metformina. Los pacientes que completaron el periodo inicial de estudio de 24 semanas fueron candidatos para entrar en un estudio controlado de extensión a largo plazo de 28 semanas (52 semanas en total).

El grupo de dapagliflozina añadida secuencialmente a saxagliptina y metformina alcanzó a las 24 semanas reducciones significativamente mayores de la HbA1c (valor de p < 0,0001) en comparación con el grupo de placebo añadido secuencialmente a saxagliptina más metformina (ver tabla 3). El efecto observado en la HbA1c en la semana 24 se mantuvo en la semana 52.

Terapia añadida con saxagliptina en pacientes controlados inadecuadamente con dapagliflozina más metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado (HbA1c ≥ 7 % y ≤ 10,5 %) con metformina y dapagliflozina solo, comparó la adición secuencial de 5 mg de saxagliptina a 10 mg de dapagliflozina y metformina, frente a la adición de placebo a 10 mg de dapagliflozina y metformina,

153 pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de saxagliptina añadido a dapagliflozina más metformina, y 162 pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de placebo añadido a dapagliflozina más metformina. Los pacientes que completaron el período inicial de estudio de 24 semanas fueron candidatos para entrar en un estudio controlado de extensión a largo plazo de 28 semanas (52 semanas en total). El perfil de seguridad de saxagliptina añadida a dapagliflozina más metformina en el período de tratamiento a largo plazo fue consistente con el perfil observado previamente durante la experiencia procedente de los ensayos clínicos para el estudio de terapia concomitante y con el perfil observado en el período de 24 semanas de tratamiento en este estudio.

El grupo con saxagliptina añadida secuencialmente a dapagliflozina y metformina alcanzó a las 24 semanas reducciones significativamente mayores de la HbA1c (valor de $p < 0,0001$) en comparación con el grupo de placebo añadido secuencialmente a dapagliflozina más metformina (ver tabla 3). El efecto observado en la HbA1c en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52.

Tabla 3. Cambio en HbA1c desde el valor inicial en la semana 24 excluyendo los datos tras el rescate para los sujetos aleatorizados-estudios MB102129 y CV181168

Parámetro de eficacia	Ensayos clínicos de adición secuencial			
	Estudio MB102129		Estudio CV181168	
	Dapagliflozina 10 mg añadida a saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) †	Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) †	Saxagliptina 5 mg añadida a dapagliflozina 10 mg + metformina (N=153) †	Placebo + dapagliflozina 10 mg + metformina (N=162) †
HbA1c (%) en la semana 24*				
Valor basal (media)	8,24	8,16	7,95	7,85
Cambio desde el valor inicial (media ajustada‡) (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)
Diferencia en el efecto sobre la HbA1c media ajustada (IC 95 %) valor de p	-0,72 (-0,91, -0,53) < 0,0001		-0,35 (-0,52, -0,18) < 0,0001	

* LRM = Analisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

† N es el número de pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

‡ Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

Saxa=saxagliptina; dapa=dapagliflozina; met=metformina

Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7 %

La proporción de pacientes que consiguieron una HbA1c < 7,0 % en la semana 24 en el ensayo de la terapia añadida con saxagliptina a dapagliflozina más metformina fue mayor en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina: el 38,0 % (IC 95%, 30,9 a 45,1) en comparación con el grupo de placebo más saxagliptina más metformina: 12,4 % (IC 95%, 7,0 a 17,9). El efecto sobre la HbA1c observado en la

Semana 24 se mantuvo en la Semana 52. La proporción de pacientes que consiguieron una HbA1c < 7 % en la Semana 24 en el ensayo de la terapia añadida con dapagliflozina a saxagliptina más metformina fue mayor en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina: 35,3 % (IC 95%, 28,2 a 42,2) en comparación con el grupo de placebo más metformina más dapagliflozina: 23,1 % (IC 95%, 16,9 a 29,3). El efecto de la HbA1c observado en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52.

Peso corporal

En el estudio concomitante, el cambio medio ajustado desde los valores de referencia en el peso corporal en la Semana 24 (excluyendo los datos después del rescate) fue -2,05 kg (IC 95%, -2,52 a -1,58) en el grupo de saxagliptina 5 mg más dapagliflozina 10 mg más metformina y de -2,39 kg (IC 95%, -2,87 a -1,91) en el grupo de dapagliflozina 10 mg más metformina, mientras que el grupo de saxagliptina 5 mg más metformina no experimentó ningún cambio (0,00 kg) (IC 95%, -0,48 a 0,49).

Presión arterial

El tratamiento con Qtern® dio lugar a cambios en la presión arterial sistólica desde el valor inicial que variaron desde -1,3 a -2,2 mmHg y en la presión diastólica que variaron desde -0,5 a -1,2 mm Hg causado por el efecto diurético leve de Qtern®. El modesto efecto sobre la PA fue consistente a lo largo del tiempo y un número similar de sujetos presentaron cifras de PA sistólica < 130 mmHg o de PA diastólica < 80 mmHg en la Semana 24 entre los grupos de tratamiento.

Seguridad cardiovascular

Dapagliflozina: En el programa clínico se realizó un meta-análisis de acontecimientos cardiovasculares. En dicho programa, el 34,4 % de los sujetos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio del estudio y el 67,9 % presentaban hipertensión. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,79 (IC 95 %: 0,58; 1,07), lo que indica que en este análisis, dapagliflozina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las muertes cardiovasculares, el infarto de miocardio e ictus se observaron con una razón de riesgo de 0,77 (IC 95 %: 0,54, 1,10).

Estudio sobre la Evaluación de Saxagliptina a partir de los Resultados Vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus - Trombolisis en Infarto de Miocardio (SAVOR)

SAVOR fue un ensayo de resultados CV en 16.492 pacientes con HbA1c \geq 6,5 % y < 12 % (12.959 con enfermedad CV establecida; 3.533 sólo con múltiples factores de riesgo) que fueron aleatorizados a saxagliptina (n=8.280) o placebo (n=8.212) además del manejo estándar de la diabetes y los factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó pacientes \geq 65 años (n=8.561) y \geq 75 años (n=2.330), con función renal normal o insuficiencia renal leve (n=13.916) así como insuficiencia renal moderada (n=2.240) o grave (n=336).

La variable principal de seguridad (no-inferioridad) y eficacia (superioridad) fue una variable compuesta que consistía en tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los acontecimientos adversos CV mayores (AACG): muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus isquémico no mortal.

Tras un seguimiento medio de 2 años, el ensayo alcanzó su variable principal de seguridad, demostrando que saxagliptina no aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con placebo cuando se añade al tratamiento de base actual.

No se observó ningún beneficio sobre la AACG o sobre la mortalidad por cualquier causa. Uno de los componentes de la variable secundaria compuesta, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con más frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5 %) en comparación con el grupo de placebo (2,8 %), con una significación estadística nominal favorable al placebo [HR = 1,27; (IC 95 % 1,07, 1,51); P = 0,007]. Los factores clínicamente significativos que predicen el aumento del riesgo relativo con el tratamiento con saxagliptina no pudieron identificarse de forma

definitiva. Los sujetos con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, independientemente del tratamiento asignado, podían ser identificados por factores de riesgo de insuficiencia cardíaca tales como antecedentes previos de insuficiencia cardíaca o función renal alterada. Sin embargo, los sujetos del grupo de saxagliptina con antecedentes de insuficiencia cardíaca o función renal alterada al inicio, no presentaron un aumento del riesgo relativo en comparación con el grupo placebo para las variables primarias o secundarias compuestas o para la mortalidad por cualquier causa.

Otra variable secundaria, la mortalidad por cualquier causa, ocurrió con una frecuencia del 5,1% en el grupo de saxagliptina y del 4,6 % en el grupo placebo. Las muertes CV estuvieron equilibradas entre todos los grupos de tratamiento. Hubo un desequilibrio numérico en las muertes no CV, con más eventos en el grupo de saxagliptina (1,8 %) que en el de placebo (1,4 %) [HR =1,27; (95% IC 1,00, 1,62); P = 0,051].

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con **Qtern®** en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver *Posología y modo de administración* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Combinación saxagliptina/dapagliflozina: En general, las farmacocinéticas de saxagliptina y dapagliflozina no se vieron afectadas de forma clínicamente significativa cuando se administraron como **Qtern®** en comparación con la administración de dosis independientes de saxagliptina y dapagliflozina.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de **Qtern®** a menos que se indique que los datos presentados proceden de la administración de saxagliptina o dapagliflozina.

Se ha confirmado bioequivalencia entre el comprimido de **Qtern®** 5 mg/10 mg y los comprimidos individuales de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg después de la administración de una sola dosis en ayunas en sujetos sanos. La farmacocinética de dapagliflozina y saxagliptina y su metabolito principal fue similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

La administración de **Qtern®** con una comida rica en grasas disminuye la C_{max} de dapagliflozina hasta en un 35 % y prolonga el T_{max} en aproximadamente 1,5 horas, pero no altera las AUC en comparación con el estado de ayuno. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. No se observó efecto de los alimentos para saxagliptina. **Qtern®** se puede administrar con o sin alimentos.

Interacciones medicamentosas:

Combinación saxagliptina/dapagliflozina: No se han realizado estudios de interacción farmacológica con **Qtern®** y otros medicamentos. Dichos estudios han sido realizados con los principios activos por separado.

Saxagliptina: En estudios *in vitro*, ni saxagliptina ni su metabolito principal inhibieron CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, y tampoco produjeron inducción de CYP1A2, 2B6, 2C9 ó 3A4.

Dapagliflozina: En estudios *in vitro*, dapagliflozina no inhibió las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y tampoco indujeron CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de medicamentos que se administren conjuntamente y que sean metabolizados por dichas enzimas.

Absorción

Saxagliptina: La saxagliptina se absorbió rápidamente después de la administración oral en ayunas, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de saxagliptina y su metabolito principal dentro de las 2 y 4 horas (T_{max}), respectivamente. Los valores C_{max} y AUC de saxagliptina y su metabolito principal aumentaron de forma proporcional con el incremento de la dosis de saxagliptina y esta proporcionalidad en

la dosis se observó en dosis de hasta 400 mg. Tras la administración de una sola dosis de 5 mg saxagliptina por vía oral a sujetos sanos, la media de la AUC de los valores plasmáticos de la saxagliptina y de su metabolito principal, representó 78 ng h/ml y 214 ng h/ml, respectivamente. Los valores C_{max} correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la C_{max} y de la AUC de la saxagliptina fueron inferiores al 12 %.

Dapagliflozina: La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de dapagliflozina se alcanzaron normalmente a las 2 horas siguientes tras su administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C_{max} y el AUC $_{\tau}$ de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78 %.

Distribución

Saxagliptina: La unión *in vitro* de saxagliptina y su metabolito principal a las proteínas del suero humano es despreciable. Por lo tanto, no se espera que los cambios en los niveles de las proteínas en sangre en distintos estadios de la enfermedad (p. ej., insuficiencia renal o hepática) alteren la disposición de saxagliptina.

Dapagliflozina: La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91 % aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (p. ej., insuficiencia renal o hepática).

El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l. El volumen de distribución de saxagliptina fue 205 l.

Biotransformación

Saxagliptina: La biotransformación de saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito activo de saxagliptina, 5-OH-saxagliptina, es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP-4, la mitad de potente que saxagliptina.

Dapagliflozina: La dapagliflozina se metaboliza extensamente y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos.

Eliminación

Saxagliptina: Los valores de la semivida plasmática terminal media ($t_{1/2}$) de saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de $t_{1/2}$ para la inhibición de la DPP-4 plasmática fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, el 24 %, el 36 % y el 75 % de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (~230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (~120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa.

Dapagliflozina: Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media ($t_{1/2}$) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada por vía intravenosa fue de 207 ml/min.

La dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2 % como dapagliflozina intacta.

Linealidad

Saxagliptina: La C_{max} y el AUC de saxagliptina y su principal metabolito aumentaron proporcionalmente a la dosis de saxagliptina. No se observó ningún acúmulo apreciable ni de saxagliptina ni de su principal metabolito con la administración una vez al día repetida con cualquier dosis. No se observó ninguna dependencia ni del

tiempo ni de la dosis del aclaramiento de la saxagliptina ni de su principal metabolito durante 14 días de administración una vez al día con dosis de saxagliptina que oscilaron desde 2,5 mg a 400 mg.

Dapagliflozina: La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante un periodo de hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Saxagliptina: Tras una dosis única de saxagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (o con ERT), clasificados en función del aclaramiento de creatinina, los valores medios del AUC de saxagliptina fueron de 1,2, de hasta 2,1 y de 4,5 veces mayores, respectivamente, que los valores del AUC en sujetos con función renal normal. También se incrementaron los valores del AUC de 5-OH-saxagliptina. El grado de insuficiencia renal no afectó la C_{max} de saxagliptina ni de su metabolito principal.

Dapagliflozina: En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32 %, 60 % y 87 % superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis en la exposición a la dapagliflozina.

Insuficiencia hepática

Saxagliptina: En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1, 1,4 y 1,8 veces más elevadas, respectivamente, y las exposiciones a BMS-510849 (metabolito de saxagliptina) fueron de 22 %, 7 % y 33 % menores, respectivamente, que las observadas en sujetos sanos.

Dapagliflozina: En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12 % y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la C_{max} y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40 % y un 67 % mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

Saxagliptina: Los pacientes de edad avanzada (65-80 años) presentaron un AUC de saxagliptina aproximadamente un 60 % mayor que los pacientes jóvenes (18-40 años). Esto no se considera clínicamente significativo, por lo que no se recomienda ajustar la dosis de saxagliptina únicamente en función de la edad.

Dapagliflozina: No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años de edad.

Sexo

Saxagliptina: Las mujeres presentaron unos valores de exposición sistémica de saxagliptina aproximadamente un 25 % superiores. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de saxagliptina entre hombres y mujeres.

Dapagliflozina: Se ha calculado que el AUCss medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22 % superior que en los hombres.

Raza

Saxagliptina: La raza no se identificó como una covariable estadísticamente significativa en el aclaramiento aparente de saxagliptina y su metabolito.

Dapagliflozina: No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

Peso corporal

Dapagliflozina: Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y los pacientes con pesos elevados, una exposición ligeramente disminuida.

Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

Saxagliptina: El peso corporal tuvo un impacto pequeño que no fue clínicamente significativo en la exposición a saxagliptina. Aunque las mujeres presentaron unos valores de exposición sistémica a saxagliptina aproximadamente un 25 % superiores, esta diferencia no se considera clínicamente significativa.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios no clínicos tanto con saxagliptina como con dapagliflozina no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o carcinogenicidad.

En los monos cinomolgos, la saxagliptina produjo lesiones cutáneas reversibles (costras, úlceras y necrosis) en las extremidades (cola, dedos, escroto y/o nariz). El nivel sin efecto observable (NOEL) de las lesiones es de 1 y 2 veces la exposición en humanos para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la dosis humana recomendada de 5 mg/día (DHR). Se desconoce la relevancia clínica de estas lesiones cutáneas que, por otra parte, no han sido observadas en humanos.

Se han notificado hallazgos de hiperplasia linfóide no progresiva mínima en bazo, nódulos linfoides y médula ósea relacionados con el sistema inmune sin secuelas adversas en todas las especies estudiadas a exposiciones a partir de 7 veces la DHR.

Saxagliptina produjo toxicidad gastrointestinal en perros incluyendo deposiciones sanguinolentas/mucoides y enteropatía a dosis mayores con un NOEL 4 y 2 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente a la DHR. El efecto sobre los pesos corporales de las crías se observó hasta el día postnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Saxagliptina tiene efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a altas dosis que produjeron claros signos de toxicidad. La saxagliptina no fue teratogénica a ninguna de las dosis evaluadas en ratas o conejos. A dosis altas en ratas, saxagliptina provocó una reducción de la osificación (un retraso del desarrollo) de la pelvis fetal y una disminución del peso corporal fetal (en presencia de toxicidad materna) con un NOEL 303 y 30 veces la exposición humana para saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. En conejos, los efectos de saxagliptina se limitaron a alteraciones óseas mínimas observadas sólo con dosis tóxicas maternas (NOEL 158 y 224 veces la exposición humana para saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR). En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, saxagliptina disminuyó el peso de las crías a dosis maternas tóxicas, con un NOEL 488 y 45 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. El efecto en el peso corporal de las crías se observó hasta los días 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la

lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la progenie.

En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales (con aumentos del peso renal así como un aumento macroscópico del volumen renal relacionado con la dosis) y se notificaron para todos los niveles de dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue ≥ 15 veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante un período de recuperación de aproximadamente 1 mes.

Dapagliflozina fue administrada a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces, respectivamente, los valores en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). Los efectos tóxicos adicionales para el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo a dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la DMRH). La toxicidad materna fue evidente solo con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo se asoció a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a los valores en humanos a la DMRH.

En estudios de desarrollo embrio-fetal realizados en el conejo, dapagliflozina no causó toxicidad materna ni toxicidad en el desarrollo con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asoció a una exposición sistémica 1191 veces la DMRH. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1441 veces a los valores en humanos a la DMRH.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg de saxagliptina/10 mg de dapagliflozina una vez al día (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas*).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Qtern[®] se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal leve.

Este medicamento no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con un aclaramiento de creatinina [CrCl] < 60 ml/min o una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², ver *Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*). Tampoco se debe usar en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (ver *Advertencias y precauciones, Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

Este medicamento se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada se deben evaluar antes del inicio del tratamiento y durante el mismo. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Advertencias y precauciones*).

Edad avanzada

No hay restricción en función solo de la edad. Sin embargo, se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen en pacientes de edad avanzada

(> 65 años). Debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento con **Qtern**[®] en esta población (ver *Advertencias y precauciones* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Qtern[®] se toma por vía oral una vez al día. Se puede tomar a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Los comprimidos se deben tragar enteros.

Si se olvida una dosis y han de transcurrir > 12 horas hasta la próxima dosis, se debe tomar esa dosis.

Si se olvida una dosis y han de transcurrir < 12 horas hasta la próxima dosis, no tome la dosis olvidada; y tome la próxima dosis a la hora que habitualmente le corresponda.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Composición* al inicio de este prospecto, o antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o a cualquier inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) (ver *Advertencias y precauciones*, *Reacciones adversas* y *Composición*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

General

No se debe utilizar **Qtern**[®] en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

Se ha asociado el uso de inhibidores DPP-4 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda; dolor abdominal persistente y grave. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar el tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En la experiencia pos-comercialización de saxagliptina se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda.

Monitorización de la función renal

La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver *Posología y modo de administración*). En sujetos con insuficiencia renal moderada (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentó reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. **Qtern**[®] no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min o TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento y al menos anualmente, en adelante (ver *Posología y modo de administración*, *Reacciones adversas*, *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*).
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.

- Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Se debe suspender el tratamiento con **Qtern**[®] si la función renal cae por debajo de un CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m².

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen intravascular, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido al mecanismo de acción de dapagliflozina, **Qtern**[®] aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver *Propiedades farmacodinámicas*), que puede ser más pronunciado en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con riesgo de depleción del volumen (p.ej., que estén recibiendo diuréticos del asa) (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*) o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal aguda con náuseas, vómitos o diarrea).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo **Qtern**[®], en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (p. ej., exploración física, medición de la presión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver *Reacciones adversas*).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina y saxagliptina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Posología y modo de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*). **Qtern**[®] se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada se deben evaluar antes del inicio del tratamiento y durante el mismo. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Posología y modo de administración*).

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (~250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes en quienes se sospecha o diagnostica CAD, se debe de suspender inmediatamente el tratamiento con **Qtern**[®].

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con **Qtern**[®], se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes en los cuales las dosis de insulina que reciben es menor a la necesaria y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con un inhibidor de SGLT2 que hayan presentado CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Reacciones de hipersensibilidad

No se debe administrar **Qtern**[®] a pacientes que hayan presentado alguna reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor DPP-4 o a un inhibidor SGLT-2 (ver *Contraindicaciones*).

Durante la experiencia pos-comercialización con saxagliptina, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Se debe suspender el uso de **Qtern**[®] si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad. Se debe evaluar el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver *Reacciones adversas*).

Infecciones del tracto urinario

En los datos agrupados de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron de forma frecuente en los 3 grupos de tratamiento: 5,7 % en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 7,4 % en el grupo de saxagliptina más metformina y 5,6 % en el grupo de dapagliflozina más metformina a las 52 semanas (ver *Reacciones adversas*). Adicionalmente, en los programas de desarrollo clínico de saxagliptina y dapagliflozina, las notificaciones de infección del tracto urinario también fueron frecuentes.

Urosepsis y pielonefritis

En estudios pos-comercialización se han notificado infecciones del tracto urinario graves incluyendo urosepsis y pielonefritis que requirieron la hospitalización de pacientes en tratamiento con dapagliflozina y otros inhibidores de SGLT2. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Los pacientes con síntomas y signos de infecciones del tracto urinario se deben valorar y tratar con rapidez, si está indicado (ver *Reacciones adversas*).

Edad avanzada

Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan función renal alterada y pueden presentar un mayor riesgo de depleción del volumen. Además, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de estar en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal y/o depleción del volumen [p.ej. inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA)]. Por tanto, se deberán evaluar la función renal y el riesgo de depleción del volumen antes de iniciar el tratamiento con **Qtern**[®]. Con respecto a la recomendación de monitorizar la función renal se aplica tanto en los pacientes de edad avanzada como en el resto de los pacientes (ver *Posología y modo de administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, y Propiedades farmacodinámicas*).

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen e insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo (ver *Reacciones adversas*). La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en relación con la función renal fue el aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría de las veces transitorio y reversible (ver *Reacciones adversas*).

La experiencia terapéutica con **Qtern**[®] en pacientes de 65 años o mayores es limitada y muy limitada en pacientes de 75 años o mayores. No se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento en esta población (> 75 años) (ver *Posología y modo de administración, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas*).

Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología con saxagliptina (ver *Datos preclínicos de seguridad*). No se observó una mayor incidencia de lesiones cutáneas en los ensayos clínicos con saxagliptina. En la experiencia pos-comercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP-4. La erupción también se incluye como una reacción adversa para este medicamento (ver *Reacciones adversas*). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia con dapagliflozina en la clase I-II de la NYHA es limitada. No hay experiencia en ensayos clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. La experiencia con saxagliptina en la clase III-IV de la NYHA es limitada.

En el ensayo SAVOR se observó un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con saxagliptina en comparación con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Los análisis adicionales no indicaron un efecto diferencial entre las clases de la NYHA.

Se debe tener precaución si se usa **Qtern**[®] en pacientes con factores de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca conocidos, tales como antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada a grave. Se debe advertir a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que notifiquen tales síntomas inmediatamente.

Artralgia

Se ha notificado dolor articular, que puede ser intenso en informes pos-comercialización para inhibidores DPP-4 (ver *Reacciones adversas*). Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la suspensión de este medicamento y algunos experimentaron una recurrencia de los síntomas con la reintroducción del mismo u otro inhibidor DPP-4. El inicio de los síntomas tras el comienzo del tratamiento puede ser rápido o puede aparecer tras periodos de tratamiento más largos. Si un paciente presenta dolor articular intenso, la continuación del tratamiento debe ser evaluada de forma individual.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver *Reacciones adversas y Datos preclínicos de seguridad*), como medida de precaución, no se recomienda el uso de **Qtern**[®] en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa clínico de saxagliptina. No se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de **Qtern**[®] en estos pacientes.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver *Reacciones adversas*); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

Tanto saxagliptina como dapagliflozina pueden aumentar de forma individual el riesgo de hipoglucemia cuando se combinan con un secretagogo de la insulina. Si se utiliza **Qtern®** en combinación con un secretagogo de la insulina (como sulfonilurea) puede que se requiera una reducción de la dosis de la sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver *Reacciones adversas*).

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando **Qtern®**, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Uso con inductores potentes del CYP3A4

El uso de inductores del CYP3A4 tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto hipoglucémico de **Qtern®**. Se debe evaluar el control glucémico cuando se utilice de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4/5 (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa anhidra. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver *Advertencias y precauciones*).

Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

Si se utiliza **Qtern®** en combinación con un secretagogo de la insulina (como sulfonilurea), puede que se requiera una reducción de la dosis de la sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver *Advertencias y precauciones*).

Interacciones farmacocinéticas

Saxagliptina: el metabolismo de saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Dapagliflozina: El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Interacciones con otros antidiabéticos orales o medicamentos cardiovasculares

Saxagliptina: Saxagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de dapagliflozina, metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, diltiazem o simvastatina. Estos medicamentos tampoco alteraron la farmacocinética de saxagliptina ni de su principal metabolito activo.

Dapagliflozina: Dapagliflozina no alteró de manera significativa la farmacocinética de saxagliptina, metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastatina. Estos medicamentos tampoco alteraron la farmacocinética de dapagliflozina.

Efectos de otros medicamentos sobre saxagliptina o dapagliflozina

Saxagliptina: La administración concomitante de saxagliptina y el inhibidor moderado del CYP3A4/5, diltiazem, aumentó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 63 % y 2,1 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44 % y 34 %, respectivamente.

Estos efectos farmacocinéticos no son clínicamente significativos y no se requiere ajustar la dosis.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inhibidor del CYP3A4/5, ketoconazol, aumentó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 62 % y 2,5 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95 % y 88 %, respectivamente. Estos efectos farmacocinéticos no son clínicamente significativos y no se requiere ajustar la dosis.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 53 % y 76 %, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad de la DPP-4 plasmática a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectadas por la rifampicina (ver *Advertencias y precauciones*).

No se ha estudiado la administración concomitante de saxagliptina con inductores del CYP3A4/5 distintos de la rifampicina, (tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína) y podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito. El control glucémico se debe evaluar con atención cuando se emplee saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4/5.

En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina.

Dapagliflozina: Tras la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22 % en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55 % en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

Efecto de saxagliptina o dapagliflozina sobre otros medicamentos

Saxagliptina: saxagliptina no alteró de forma significativa la farmacocinética de metformina, glibenclamida (un sustrato de CYP2C9), pioglitazona [un sustrato (principal) de CYP2C8 y sustrato (menor) de CYP3A4], digoxina (un sustrato de la gp-P), simvastatina (sustrato de CYP3A4), los componentes activos de una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol y norgestimato), diltiazem o ketoconazol.

Dapagliflozina: en estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona [sustrato (mayor) de CYP2C8, y sustrato (menor) de CYP3A4], sitagliptina, glimepirida (un sustrato de CYP2C9), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) dio lugar a un aumento del 19 % del AUC de la simvastatina y un 31 % del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente significativos.

Otras interacciones

No se han estudiado los efectos del tabaco, la alimentación, los productos de herbolario ni el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de los comprimidos de saxagliptina, de dapagliflozina o de su combinación a dosis fijas.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos relativos al uso de saxagliptina y dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con saxagliptina han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver *Datos preclínicos de seguridad*). Los estudios realizados con dapagliflozina en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestre del embarazo humano (ver *Datos preclínicos de seguridad*). Por lo tanto, **Qtern®** no se debe utilizar durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, se debe suspender el tratamiento con **Qtern®**.

Lactancia

Se desconoce si saxagliptina y dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de saxagliptina y/o su metabolito en la leche. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver *Datos preclínicos de seguridad*). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/niños. **Qtern®** no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de saxagliptina ni de dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos.

En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. Se han observado efectos sobre la fertilidad con el uso de saxagliptina en ratas macho y hembra a dosis altas que han producido signos evidentes de toxicidad (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

La influencia de **Qtern®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que se han notificado casos de mareos en estudios con la combinación de saxagliptina y dapagliflozina. Además, se debe alertar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia si se usa en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe causan hipoglucemia (p. ej. sulfonilureas).

Incompatibilidades: No aplica.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad de saxagliptina más dapagliflozina

La combinación de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg en 1169 adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y control glucémico inadecuado con metformina se ha evaluado frente a comparador activo/placebo en tres ensayos clínicos multicéntricos de fase 3 aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos de hasta 52 semanas (ver *Propiedades farmacodinámicas*). El análisis agrupado de seguridad estuvo constituido por 3 grupos de tratamiento: saxagliptina más dapagliflozina más metformina (492 sujetos), saxagliptina más metformina (336 sujetos) y dapagliflozina más metformina (341 sujetos). El perfil de seguridad de la combinación de saxagliptina más dapagliflozina más metformina fue comparable a las reacciones adversas identificadas con los respectivos componentes por separado.

aparato reproductor y de la mama			prurito genital, prurito vulvovaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga ^D , edema periférico ^D		
Exploraciones complementarias		Disminución del aclaramiento renal de creatinina ^F , aumento del hematocrito ^E	Aumento de la creatinina en sangre ^F , aumento de la urea en sangre, disminución de peso	

^A Las reacciones adversas notificadas en ≥ 2 % de los sujetos tratados con la administración conjunta de saxagliptina + dapagliflozina en el análisis agrupado de seguridad, o si se notificaron en < 2 % en el análisis agrupado de seguridad, todo ello basado en los datos de los componentes por separado.

^B Frecuencias de todas las reacciones adversas poco frecuentes se basan en los datos individuales de los monocomponentes.

^C Reacciones adversas procedentes de los datos de farmacovigilancia post-comercialización de saxagliptina y dapagliflozina.

^D Las reacciones adversas se notificaron en ≥ 2 % de los sujetos con alguno de los monocomponentes y en ≥ 1 % que frente a placebo, pero no en el análisis agrupado.

^E Los valores de hematocrito > 55 % se notificaron en el 1,3 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con el 0,4 % de los sujetos tratados con placebo.

^F Ver a continuación las subsecciones correspondientes para los acontecimientos en el programa de dapagliflozina.

¹ La infección de las vías respiratorias altas incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas, faringitis, rinitis, sinusitis, faringitis bacteriana, amigdalitis, amigdalitis aguda, laringitis, faringitis vírica e infección de las vías respiratorias altas vírica.

² La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes: infección del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia*, pielonefritis y prostatitis.

³ La vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen los siguientes términos preferentes: infección micótica vulvovaginal, balanopostitis, infección genital fúngica, infección vaginal, y vulvovaginitis.

⁴ La dislipidemia incluye los siguientes términos preferentes: dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

⁵ La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: poliuria y polaquiuria.

SU = sulfonilurea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Combinación de saxagliptina/dapagliflozina: La incidencia de hipoglucemia fue baja (1,4%) en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 0,3 % en el grupo de saxagliptina más metformina, y 1,8 % en el grupo de dapagliflozina más metformina. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia y ningún sujeto suspendió el tratamiento del estudio por dicha causa (ver *Advertencias y precauciones* y *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Depleción del volumen

Combinación de saxagliptina /dapagliflozina: Los acontecimientos relacionados con la depleción del volumen (hipotensión, deshidratación e hipovolemia) fueron reflejo de los

eventos adversos observados con dapagliflozina y fueron notificados en dos sujetos (0,4 %) en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina (acontecimientos adversos graves (EAS) de síncope y un evento adverso (EA) de disminución de la producción de orina), y 3 sujetos (0,9 %) en el grupo de dapagliflozina más metformina (2 AA de síncope y 1 de hipotensión).

Eventos relacionados con la disminución de la función renal

Combinación saxagliptina/dapagliflozina: En el análisis agrupado de seguridad, la incidencia de eventos adversos relacionados con la disminución de la función renal fue del 2,0 % en los sujetos del grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, del 1,8 % en los sujetos del grupo de saxagliptina más metformina y del 0,6 % en los sujetos del grupo de dapagliflozina más metformina. Los sujetos que presentaron eventos adversos relacionados con la insuficiencia renal tenían valores de TFGe de referencia de 61,8 ml/min/1,73 m² por debajo de la media en comparación con 93,6 ml/min/1,73 m² de la población en general. La mayoría de los eventos se consideraron de intensidad no grave, media o moderada, y se resolvieron. El cambio medio en el valor de TFGe de referencia fue -1,17 ml/min/1,73 m² en la Semana 24 en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, -0,46 ml/min/1,73 m² en el grupo de saxagliptina más metformina, y 0,81 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina más metformina.

Dapagliflozina: En los 13 estudios conjuntos a corto plazo controlados con placebo se notificaron los eventos agrupados en términos que hacen referencia a la disminución de la función renal (ej. disminución del aclaramiento renal de creatinina, insuficiencia renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular). Este grupo de eventos se notificó en el 3,2 % y en el 1,8 % de pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal moderada (TFGe basal \geq 60 ml/min/1,73 m²), los eventos relacionados con la disminución de la función renal se notificaron en el 1,3 % y en el 0,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con TFGe basal \geq 30 y $<$ 60 ml/min/1,73m² estos eventos se notificaron en el 18,5 % y el 9,3 % de los pacientes con dapagliflozina 10 mg o placebo. La creatinina sérica se evaluó de manera adicional en aquellos pacientes que presentaron eventos relacionados con la disminución de la función renal, y el mayor incremento de creatinina que se observó fue \leq 0,5 mg/dl desde los valores iniciales. El incremento en la creatinina fue generalmente transitorio durante el tratamiento continuo o reversible tras la suspensión del tratamiento.

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

Combinación de saxagliptina/dapagliflozina: Los acontecimientos adversos notificados de vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionados procedentes del análisis agrupado de seguridad fueron reflejo del perfil de seguridad de dapagliflozina. La infección genital como evento adverso se notificó en 3,0 % en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 0,9 % en el grupo de saxagliptina más metformina y 5,9 % de los sujetos en el grupo de dapagliflozina más metformina. La mayoría de los eventos adversos de infección genital se notificaron en mujeres (84 % de los sujetos con infección genital), y fueron de intensidad leve o moderada, aislados y la mayoría de los pacientes continuaron con la terapia.

Infecciones del tracto urinario

Combinación de saxagliptina/dapagliflozina: En el análisis agrupado de seguridad, las infecciones del tracto urinario (ITUs) estuvieron equilibradas en los 3 grupos de tratamiento: 5,7 % en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, 7,4 % en el grupo de saxagliptina más metformina y 5,6 % en el grupo de dapagliflozina más metformina. Un paciente en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina experimentó un EAS de pielonefritis y suspendió el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos de infección del tracto urinario se notificaron en mujeres (81% de los sujetos con ITU), y fueron de intensidad leve o moderada, aislados y la mayoría de los pacientes continuaron con la terapia.

Seguridad cardiovascular

Combinación de saxagliptina/dapagliflozina: Los eventos cardiovasculares (CV) que fueron dictaminados y confirmados como acontecimientos CV fueron notificados en un total del 1.0 % de sujetos en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, el 0,6 % en el grupo de saxagliptina más metformina, y el 0,9 % en el grupo de dapagliflozina más metformina.

Tumores

Combinación de saxagliptina/dapagliflozina: Se notificaron neoplasias malignas no específicas en 3 sujetos incluidos en los datos agrupados de seguridad. Estas incluyeron eventos adversos de neoplasia gástrica, cáncer de páncreas con metástasis hepáticas y carcinoma de mama ductal invasivo en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina. Teniendo en cuenta la corta latencia de tiempo entre la primera exposición al fármaco y el diagnóstico del tumor, se consideró poco probable una relación causal con cualquier tipo específico de tumor.

Dapagliflozina: En los 21 estudios conjuntos controlados con placebo y con comparador activo, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50 %) y los tratados con placebo/comparador (1,50 %) y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver *Datos preclínicos de seguridad*). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, prostata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando, en general, un aumento del riesgo tumoral asociado a dapagliflozina. Los aumentos/disminuciones del riesgo no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas de órganos. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en estudios no clínicos, además del corto periodo de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera poco probable. Se debe considerar con precaución el desequilibrio numérico en los tumores de mama, vejiga y prostata; se investigará adicionalmente en los estudios pos-autorización.

Exploraciones complementarias

Disminución en el recuento linfocitario

Saxagliptina: En 5 estudios agrupados controlados con placebo, se observó un ligero descenso en el recuento absoluto de linfocitos, aproximadamente 100 células/microlitros con respecto a placebo. El recuento medio absoluto de linfocitos permaneció estable con un tratamiento diario de hasta 102 semanas de duración. Esta disminución en el recuento medio absoluto de linfocitos no se asoció con reacciones adversas clínicamente significativas.

Lípidos

Combinación saxagliptina/dapagliflozina: Los datos procedentes de la rama de tratamiento de saxagliptina más dapagliflozina más metformina de 3 ensayos fase 3 mostraron una tendencia a un aumento en el porcentaje medio desde el valor inicial (redondeando cerca de la décima) del colesterol total (C Total) (intervalo de 0,4 % a 3,8 %), del C-LDL (intervalo de 2,1 % a 6,9 %) y del C-HDL (intervalo de 2,3 % a 5,2 %) junto con disminución del porcentaje medio de los valores de referencia de triglicéridos (intervalo de -3,0 % a -10,8 %).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Combinación saxagliptina/dapagliflozina: En los datos agrupados de seguridad de los 1169 sujetos tratados en los 3 ensayos clínicos, 1007 sujetos (86,1 %) tenían una edad < 65 años, 162 sujetos (13,9 %) tenían una edad ≥ 65 años y 9 sujetos (0,8 %) tenían ≥ 75 años de edad. En general, los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados en aquellos pacientes ≥ 65 años de edad fueron similares a los de < 65 años de edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 65 años o mayores es limitada, y muy limitada en pacientes de 75 años o mayores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS:

Combinación saxagliptina/dapagliflozina: No hay información disponible en caso de una sobredosis con **Qtern**[®]. En el caso de una sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado de acuerdo al estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal se pueden eliminar mediante hemodiálisis (23 % de la dosis durante 4 horas). No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos en blíster calendario.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 74620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Qtern[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO
(ETIQUETA)**

Qtern®
Saxagliptina 5 mg/Dapagliflozina 10 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Certificado N° XX.XXX
Industria Estadounidense

Lote N°
Vencimiento:

AstraZeneca 


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE RÓTULO
(ESTUCHE)**

Qtern®
Saxagliptina 5 mg/Dapagliflozina 10 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos en blister calendario.

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **Qtern®** contiene: hidrocloreuro de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra, estearato de magnesio, dióxido de silicio, Opadry® II blanco^a, Opadry® II caramelo^b.

^a alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco.

^b alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 74620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Qtern® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



25 de julio de 2017

DISPOSICIÓN N° 8182

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58454

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000085-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SAXAGLIPTINA 5 mg COMO SAXAGLIPTINA CLORHIDRATO - DAPAGLIFLOZINA 10 mg COMO DAPAGLIFLOZINA PROSPANODIOL MONOHIDRATO - COMPRIMIDO RECUBIERTO	647926



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

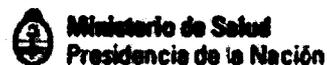
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 17 DE JULIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 8182

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58454

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ASTRAZENECA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6534

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: QTERN

Nombre Genérico (IFA/s): SAXAGLIPTINA - DAPAGLIFLOZINA

Concentración: 5 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SAXAGLIPTINA 5 mg - DAPAGLIFLOZINA 10 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 134,7 mg NÚCLEO 1 LACTOSA ANHIDRA 40 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO 3 mg NÚCLEO 1 OPADRY II BLANCO 16 mg CUBIERTA 1 OPADRY II CAMELO 7 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PA/ALU/PVC-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 2 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ENVASE SECUNDARIO)

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD21

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

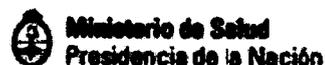
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Acción terapéutica: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Qtern, combinación a dosis fijas de saxagliptina y dapagliflozina, está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2: - para mejorar el control glucémico cuando metformina y/o una sulfonilurea (SU) y uno de los principios activos de Qtern, no logren un control glucémico adecuado, - cuando ya están siendo tratados con la combinación por separado de saxagliptina y dapagliflozina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	4601 HIGHWAY 62 EAST MOUNT VERNON, INDIANA 47620		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA AB	SE-151 85 SÖDERTÄLJE		SUECIA (REINO DE SUECIA)
ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	4601 HIGHWAY 62 EAST MOUNT VERNON, INDIANA 47620		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA AB	SE-151 85 SÖDERTÄLJE		SUECIA (REINO DE SUECIA)
ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	4601 HIGHWAY 62 EAST MOUNT VERNON, INDIANA 47620		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

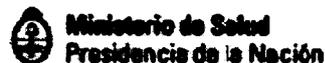
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASTRAZENECA S.A.	9407/15	ARGERICH 536	HAEDO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - SUECIA (REINO DE SUECIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000085-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA