

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color marrón claro a marrón, biconvexo, redondo de 0,8 cm de diámetro, con “5/10” grabado en una cara y “1122” en la otra, en tinta azul.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 las secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles en las diferentes combinaciones estudiadas.)

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg de saxagliptina /10 mg de dapagliflozina (ver las secciones 4.5 y 4.8) una vez al día.

#### Dosis olvidada

Si se olvida una dosis y han de transcurrir  $\geq$  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.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

Qtern no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular(TFG) < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Tampoco se debe usar en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

No se recomienda ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

#### *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 sección 4.4).

#### *Edad avanzada (≥ 65 años)*

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *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.

#### Forma 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 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 las secciones 4.4, 4.8 y 6.1).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### 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 (ver sección 4.8).

#### Insuficiencia renal

La eficacia glucémica 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 sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), 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. Este medicamento no se debe iniciar en pacientes con una TFG < 60 ml/min y se debe interrumpir con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. La combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) 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 las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).
- 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 este medicamento si la función renal cae de forma persistente por debajo de TFG < 45 ml/min.

#### Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido al mecanismo de acción de dapagliflozina, este medicamento aumenta la diuresis lo que puede conducir al ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos (ver sección 5.1). Puede ser más pronunciado en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

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 tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej. enfermedad gastrointestinal), 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 sección 4.8).

#### 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 las secciones 4.2 y 5.2). La combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina 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 sección 4.2).

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina. 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 donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de suspender inmediatamente el tratamiento con este medicamento.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con con este medicamento, se deben considerar en 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 para los cuales las dosis de insulina sean reducidas 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 el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. En los estudios de diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría “frecuente”.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (ver sección 4.8). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Qtern e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Reacciones de hipersensibilidad

No se debe administrar este medicamento a pacientes que hayan presentado alguna reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor DPP-4 o a un inhibidor SGLT-2 (ver sección 4.3).

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 este medicamento si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad. Se debe evaluar el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8).

#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede estar asociada a un aumento del riesgo de infección del tracto urinario; por lo tanto, se debe considerar la interrupción temporal de este medicamento cuando se trate la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar un mayor riesgo de depleción de volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan función renal alterada y/o estar en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Con respecto a la recomendación de monitorizar la función renal se aplica tanto en los pacientes de edad avanzada como en el resto de pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8, y 5.1).

La experiencia terapéutica con este medicamento en pacientes de 65 años o mayores es limitada y muy limitada en pacientes de 75 años o mayores.

#### 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 sección 5.3). 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 sección 4.8). 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.

#### Penfigoide ampolloso

Se han notificado casos poscomercialización de penfigoide ampolloso que han requerido hospitalización, con el uso de inhibidores DPP-4, incluyendo saxagliptina. En los casos notificados, los pacientes normalmente respondieron al tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la discontinuación del inhibidor DPP-4. Si un paciente desarrolla ampollas o erosiones mientras toma saxagliptina y se sospecha de penfigoide ampolloso, se debe interrumpir este medicamento y se debe considerar trasladar el caso a un dermatólogo para un diagnóstico y tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

#### Insuficiencia cardíaca

No hay experiencia en ensayos clínicos con dapagliflozina en la clase 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 sección 5.1). Los análisis adicionales no indicaron un efecto diferencial entre las clases de la NYHA.

Se debe tener precaución si se usa la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina 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 sección 4.8). 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.

### 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 la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina en estos pacientes.

### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

### 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 este medicamento en combinación con un secretagogo de la insulina (sulfonilurea) puede que se requiera una reducción de la dosis de la sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.8).

### Análisis de orina

Debido al mecanismo de acción de dapagliflozina, los pacientes que estén tomando este medicamento, 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 este medicamento. Se debe evaluar el control glucémico cuando se utilice de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4/5 (ver sección 4.5).

### Lactosa

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

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción 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 sección 4.4).

#### Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

Si se utiliza este medicamento en combinación con un secretagogo de la insulina (sulfonilurea), puede que se requiera una reducción de la dosis de la sulfonilurea para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

## 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 sección 4.4).

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 puede 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.

#### 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. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

### **4.6 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 sección 5.3). 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 sección 5.3). 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 sección 5.3). 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 sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y 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).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad de saxagliptina más dapagliflozina

La combinación de saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg en 1 169 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 sección 5.1). 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.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas asociadas a Qtern son infecciones del tracto respiratorio superior (muy frecuente), hipoglucemia cuando se usa con SU (muy frecuente) e infecciones del tracto urinario (frecuente). La cetoacidosis diabética puede ocurrir raramente (ver la sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 1. El perfil de seguridad se basa en los datos resumidos de los datos agrupados de seguridad de los ensayos clínicos realizados con la combinación de saxagliptina/dapagliflozina y también en los ensayos clínicos, estudios de seguridad posautorización y la experiencia poscomercialización de los monocomponentes. Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de clasificación de órganos (SCO) y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Recopilación de las reacciones adversas notificadas**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes <sup>A</sup>	Poco frecuentes <sup>B</sup>	Raras	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones*	Infección de las vías respiratorias altas <sup>1</sup>	Infección del tracto urinario <sup>2</sup> , vulvovaginitis, balanitis e infección genital relacionada <sup>3</sup> , gastroenteritis <sup>D</sup>	Infección fúngica		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>C,F,7</sup>	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones de hipersensibilidad <sup>C</sup>	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico <sup>C</sup>		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia <sup>D</sup> (cuando se usa con SU)	Dislipidemia <sup>4</sup>	Depleción del volumen <sup>F</sup> , sed	Cetoacidosis diabética <sup>F,G,7</sup>		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo				
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal <sup>C</sup> ,	Estreñimiento, boca seca,			

		diarrea, dispepsia <sup>D</sup> , gastritis <sup>D</sup> , náuseas <sup>C</sup> , vómitos <sup>D</sup>	pancreatitis <sup>C</sup>			
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		Erupción <sup>5</sup>	Dermatitis <sup>C</sup> , prurito <sup>C</sup> , urticaria <sup>C</sup>	Angioedema <sup>C</sup>		Penfigoide ampoloso <sup>C,7</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgia, dolor de espalda, mialgia <sup>D</sup>				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria, poliuria <sup>D,6</sup>	Nicturia			
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Disfunción eréctil, prurito genital, prurito vulvovaginal			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		Fatiga <sup>D</sup> , edema periférico <sup>D</sup>				
<b>Exploraciones complementarias</b>		Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>F</sup> , aumento del hematocrito <sup>E</sup>	Aumento de la creatinina en sangre durante el tratamiento inicial <sup>F</sup> , aumento de la urea en sangre, disminución de peso			

<sup>A</sup> Las reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  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.

<sup>B</sup> Frecuencias de todas las reacciones adversas poco frecuentes se basan en los datos individuales de los monocomponentes.

<sup>C</sup> Reacciones adversas procedentes de los datos de farmacovigilancia poscomercialización de saxagliptina y dapagliflozina.

<sup>D</sup> Las reacciones adversas se notificaron en  $\geq 2\%$  de los sujetos con alguno de los monocomponentes y en  $\geq 1\%$  que frente a placebo, pero no en el análisis agrupado.

<sup>E</sup> 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.

<sup>F</sup> La frecuencia se basa en los acontecimientos en el programa clínico de dapagliflozina.

<sup>G</sup> Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en la media anual.

<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>4</sup> La dislipidemia incluye los siguientes términos preferentes: dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

<sup>5</sup> La erupción se notificó durante el uso poscomercialización de saxagliptina y dapagliflozina. Los términos preferentes notificados en los ensayos clínicos con dapagliflozina en orden de frecuencia son: erupción,

erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa.

<sup>6</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: poliuria y polaquiuria.

<sup>7</sup> ver sección 4.4

SU = sulfonilurea

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *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 acontecimiento 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 acontecimientos 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.

### *Hipoglucemia*

En el análisis de seguridad agrupado, la incidencia global de hipoglucemia (todos los acontecimientos notificados, incluidos aquellos con GAP de laboratorio central  $\leq 3,9$  mmol/l) fue del 2,0% en sujetos tratados con saxagliptina 5 mg más dapagliflozina 10 mg más metformina (terapia combinada), 0,6% en el grupo de saxagliptina más metformina, y 2,3% en el grupo de dapagliflozina más metformina.

En un estudio de 24 semanas que comparó la combinación de saxagliptina y dapagliflozina más metformina con o sin SU, con insulina más metformina con o sin SU, las tasas de incidencia generales de hipoglucemia en pacientes sin un tratamiento de fondo de SU fueron del 12,7% para la combinación, en comparación con el 33,1% para la insulina. Las tasas de incidencia globales de hipoglucemia en dos estudios de 52 semanas que compararon la terapia de combinación con glimepirida (SU) fueron: para el primer estudio, 4,2% para la terapia de combinación, comparado con el 27,9% para glimepirida más metformina, comparado con el 2,9% para dapagliflozina más metformina; para el segundo estudio, 18,5% para la terapia de combinación comparado con el 43,1% para glimepirida más metformina.

### *Depleción del volumen*

*Combinación de saxagliptina /dapagliflozina:* Los acontecimientos que sugieren una depleción del volumen (hipotensión, deshidratación e hipovolemia) fueron notificados en dos sujetos (0,4%) en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina (acontecimientos adversos graves (AAG) de síncope y un acontecimiento adverso (AA) 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).

### *Acontecimientos relacionados con la disminución de la función renal*

*Combinación saxagliptina/dapagliflozina:* En el análisis agrupado de seguridad, la incidencia de acontecimientos 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 acontecimientos adversos relacionados con la insuficiencia renal tenían valores de TFGe de referencia de 61,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por debajo de la media en comparación con 93,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de la población en general. La mayoría de los acontecimientos 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 m<sup>2</sup> en la semana 24 en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina, -0,46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de saxagliptina más metformina, y 0,81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de dapagliflozina más metformina.

*Dapagliflozina:* Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la creatinina se han notificado para la dapagliflozina como monocomponente. El incremento en la creatinina fue generalmente transitorio durante el tratamiento continuo o reversible tras la suspensión del tratamiento.

#### *Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4).

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina (DECLARE) de 17 160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se notificaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo placebo.

#### *Cetoacidosis diabética*

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina (DECLARE), con la mediana del tiempo de exposición de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4).

#### *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 una AAG de pielonefritis y suspendió el tratamiento. La mayoría de los efectos 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.

#### *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 1 169 sujetos tratados en los 3 ensayos clínicos, 1 007 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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No hay información disponible en caso de una sobredosis con la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina. En el caso de una sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado de acuerdo al estado clínico del paciente.

#### Saxagliptina

Saxagliptina no presentó ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca con dosis orales de hasta 400 mg diarios durante 2 semanas (80 veces la dosis recomendada). La saxagliptina y su metabolito principal se pueden eliminar mediante hemodiálisis (23% de la dosis a lo largo de cuatro horas).

#### Dapagliflozina

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD21

#### Mecanismo de acción

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 (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.

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.

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 transportador 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 los niveles circulantes del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico 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 producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa 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 observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años. 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 bien dapagliflozina a saxagliptina más metformina o bien saxagliptina a dapagliflozina más metformina durante 24 semanas, seguidas 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 2).

**Tabla 2. 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 <sup>2</sup>	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) en la semana 24<sup>1</sup></b>			
Valor inicial (media)	8,93	9,03	8,87
Cambio respecto el valor inicial (media ajustada <sup>3</sup> ) (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 <sup>3</sup> ) (IC 95%)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Diferencia con dapagliflozina + metformina (media ajustada <sup>3</sup> ) (IC 95%)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

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

<sup>2</sup> Pacientes aleatorizados y tratados

<sup>3</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

<sup>4</sup> Valor de p < 0,0001.

<sup>5</sup> Valor de p=0,0166.

La mayoría de los pacientes en este estudio presentaban una HbA1c inicial > 8% (ver tabla 3). 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 3. 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 = 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, 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, 23,5]) de los pacientes en el grupo de saxagliptina y del 22,2% (IC 95% [16,1, 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 bien de dapagliflozina añadida a saxagliptina más metformina o a un grupo de tratamiento de placebo más saxagliptina 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).

El grupo de dapagliflozina añadida secuencialmente a saxagliptina y metformina alcanzó a las 24 semanas reducciones significativamente (valor de p < 0,0001) mayores de la HbA1c en comparación con el grupo de placebo añadido secuencialmente a saxagliptina más metformina (ver tabla 4). 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). 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 (valor de  $p < 0,0001$ ) mayores de la HbA1c en comparación con el grupo de placebo añadido secuencialmente a dapagliflozina más metformina (ver tabla 4). El efecto observado en la HbA1c en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52.

**Tabla 4. 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 a 10 mg añadida a saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) <sup>†</sup>	Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) <sup>†</sup>	Saxagliptina 5 mg añadida a dapagliflozina 10 mg + metformina (N=153) <sup>†</sup>	Placebo + dapagliflozina 10 mg + metformina (N=162) <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) en la semana 24<sup>*</sup></b>				
Valor de base (media)	8,24	8,16	7,95	7,85
Cambio desde el valor inicial (media ajustada <sup>‡</sup> ) (IC 95%)	-0,82 (-0,96, 0,69)	-0,10 (-0,24, 0,04)	-0,51 (-0,63, -0,39)	-0,16 (-0,28, -0,04)
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 = Análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

<sup>†</sup> N es el número de pacientes aleatorizados y tratados

<sup>‡</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

*Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7%*

La proporción de pacientes que consiguieron HbA1c < 7,0% en la Semana 24 en el ensayo de la terapia añadida de dapagliflozina a saxagliptina más metformina fue mayor en el grupo de dapagliflozina más saxagliptina más metformina: el 38,0% (IC 95% [30,9, 45,1]) en comparación con el grupo de placebo más saxagliptina más metformina: 12,4% (IC 95% [7,0, 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 de saxagliptina a dapagliflozina más metformina fue mayor en el grupo de saxagliptina más dapagliflozina más metformina: 35,3% (IC 95% [28,2, 42,2]) en comparación con el grupo de placebo más metformina

más dapagliflozina: 23,1% (IC 95% [16,9, 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, -1,58]) en el grupo de saxagliptina 5 mg más dapagliflozina 10 mg más metformina y de -2,39 kg (IC 95% [-2,87, -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, 0,49]).

### Presión arterial

El tratamiento con la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina dio lugar a cambios en la presión arterial sistólica desde el valor inicial que variaron desde -1,3 a -2,2 mm Hg y en la presión diastólica que variaron desde -0,5 a -1,2 mm Hg causado por su efecto diurético leve. 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

En el conjunto de tres estudios, los acontecimientos 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.

### Estudios de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se han llevado a cabo estudios de resultados cardiovasculares para evaluar la combinación de saxagliptina/dapagliflozina.

### 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 de cuidados estándar regionales de HbA1c y 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].

#### Efectos de Dapagliflozina sobre los Acontecimientos Cardiovasculares (DECLARE)

El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad  $\geq$  55 años en hombres o  $\geq$  60 años en mujeres y uno o más de dislipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida.

De los 17 160 pacientes aleatorizados, 6 974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10 186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8 582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8 578 a placebo y se realizó un seguimiento durante una mediana de 4,2 años.

La edad media de la población de estudio fue de 63,9 años, 37,4% eran mujeres. En total, 22,4% había tenido diabetes durante  $\leq$  5 años, la duración media de la diabetes fue de 11,9 años. La HbA1c media fue de 8,3% y el IMC fue de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [UACR]  $\geq$  30 a  $\leq$  300 mg/g o  $>$  300 mg/g, respectivamente).

La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos diabéticos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%).

Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa.

#### *Acontecimientos adversos cardiovasculares graves*

Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico ( $p < 0,001$  unilateral).

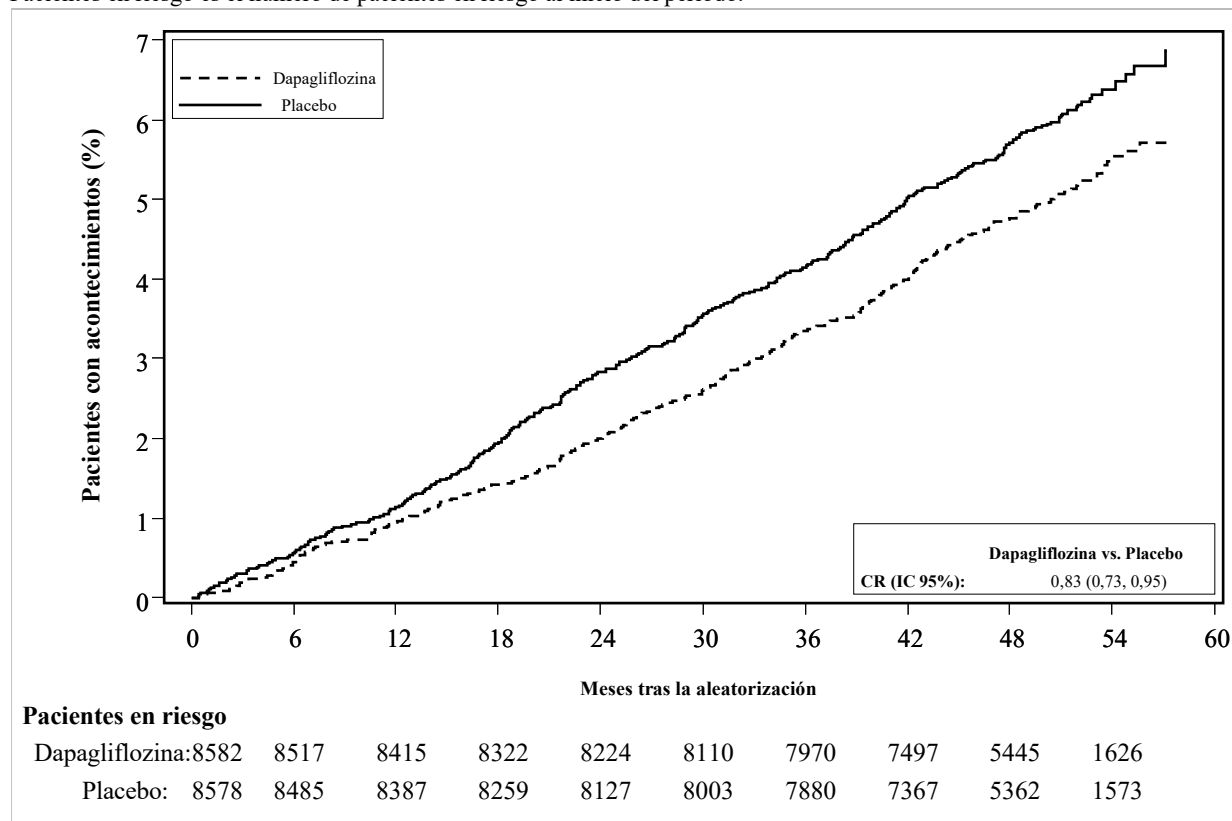
#### *Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular*

Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2).

El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

**Figura 1: Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular**

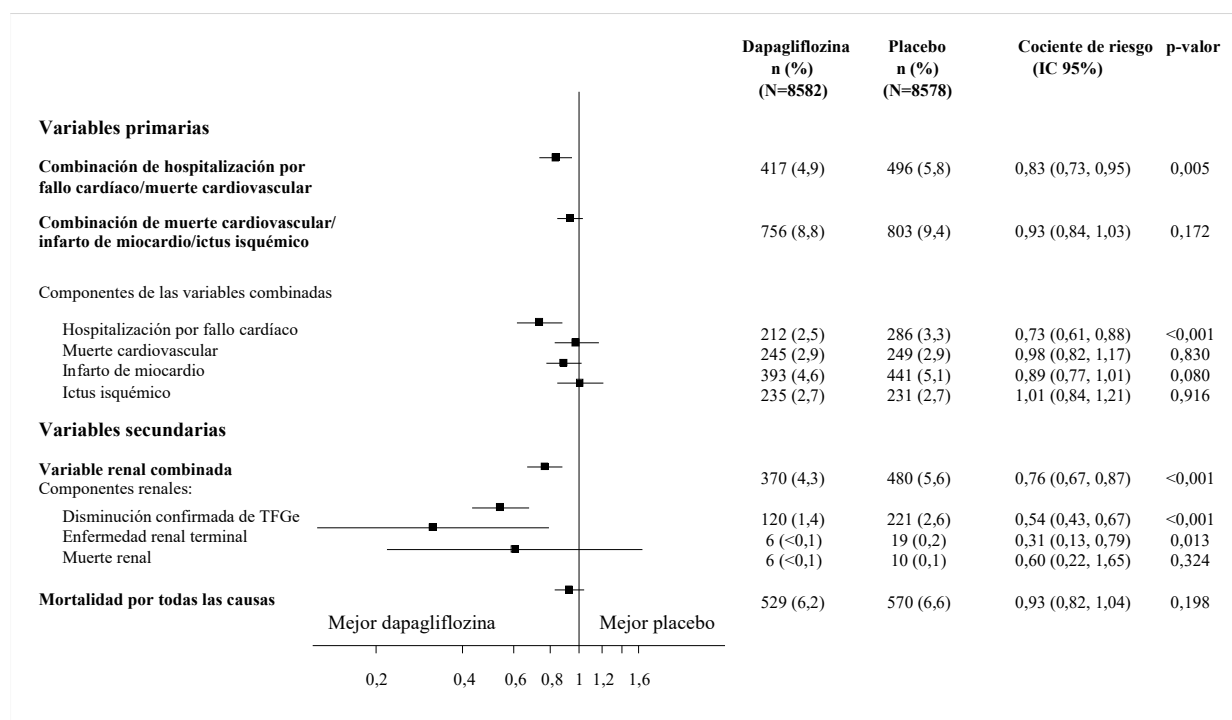
Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo.



CR=cociente de riesgo IC=intervalo de confianza.

Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE ( $p=0,172$ ). La variable renal combinada y la mortalidad por todas las causas, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado.

**Figura 2: Efecto del tratamiento de variables primarias combinadas y sus componentes, y las variables secundarias y componentes**



Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de TFGe  $\geq 40\%$  a TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o enfermedad renal terminal (diálisis  $\geq 90$  días o trasplante de riñón, TFGe confirmada  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y/o muerte renal o cardiovascular.

Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suma al número de acontecimientos en la variable compuesta. IC=intervalo de confianza.

### Nefropatía

Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2).

El coeficiente de riesgo (hazard ratio) para el tiempo hasta la nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo.

Además, la dapagliflozina redujo la aparición de albuminuria sostenida (cociente de riesgo 0,79 [95% IC 0,72, 0,87]) y condujo a una mayor regresión de la macroalbuminuria (cociente de riesgo 1,82 [95% IC 1,51, 2,20]) en comparación con placebo.

### Insuficiencia renal

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

##### Dapagliflozina

La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 5).

**Tabla 5. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con una TFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

	Dapagliflozina <sup>a</sup> 10 mg	Placebo <sup>a</sup>
<b>N<sup>b</sup></b>	<b>159</b>	<b>161</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial <sup>b</sup>	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo <sup>b</sup> (95% IC)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial <sup>c</sup>	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo <sup>c</sup> (95% IC)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

<sup>a</sup> Metformina o metformina hidrocloreto fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente.

<sup>b</sup> Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial

<sup>c</sup> Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial

\* p<0,001

En la semana 24, el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la glucosa en plasma en ayunas (GPA), -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo (p ≤ 0,001), y reducciones en la presión arterial sistólica en sedestación (PAS), -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05).

### 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 sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 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 una combinación a dosis fijas en comparación con la administración de dosis independientes de saxagliptina y dapagliflozina.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina 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 la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina con una comida rica en grasas disminuye la C<sub>max</sub> de dapagliflozina hasta en un 35% y prolonga el T<sub>max</sub> 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. Este medicamento se puede administrar con o sin alimentos.

## Interacciones con otros medicamentos

*Combinación saxagliptina/dapagliflozina:* No se han realizado estudios de interacción con la combinación a dosis fijas de saxagliptina/dapagliflozina 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 tanto, no se espera que dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de medicamentos que se administren conjuntamente 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 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. El volumen de distribución de saxagliptina fue 205 l.

*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.

## 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  $^{14}\text{C}$ -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 ( $\sim 230$  mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada ( $\sim 120$  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 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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 AUC<sub>ss</sub> 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

*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.

*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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios preclínicos 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 posnatal 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 posnatal 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) se notificaron para todos los niveles de dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue  $\geq 15$  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  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  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 1 191 veces la DMRH. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1 441 veces a los valores en humanos a la DMRH.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460i)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Lactosa  
Estearato de magnesio (E470b)  
Sílice para uso dental (E551)

#### Cubierta pelicular

Alcohol (polivinílico) (E1203)  
Macrogol (3350)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Tinta de impresión

Shellac  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PA/Alu/PVC-Alu  
Envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres calendario  
Envases de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1108/001 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1108/002 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1108/003 98 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1108/004 30 comprimidos recubiertos con película

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/julio/2016  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Reino Unido

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película  
saxagliptina/dapagliflozina

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de saxagliptina equivalente a 5 mg de saxagliptina y dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1108/001 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1108/002 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1108/003 98 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1108/004 30 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

qtern 5 mg/10 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos  
saxagliptina/dapagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES CALENDARIO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Qtern 5 mg/10 mg comprimidos  
saxagliptina/dapagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Qtern 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película saxagliptina/dapagliflozina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Qtern y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Qtern
3. Cómo tomar Qtern
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de 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”. Estos medicamentos se toman por vía oral para la diabetes.

Qtern se utiliza para tratar un tipo de diabetes llamada “diabetes mellitus tipo 2” en pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores). 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.

Qtern se usa para tratar la diabetes tipo 2 cuando:

- la saxagliptina o la dapagliflozina solas junto con metformina y/o sulfonilurea no puede controlar su diabetes.
- ya está siendo tratado con saxagliptina y dapagliflozina como comprimidos individuales. Su médico puede pedirle que se cambie a este medicamento.

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

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a 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).
- 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, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Qtern, y durante el tratamiento:

- si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas llamada pancreatitis. Los posibles signos de la pancreatitis se incluyen en la sección 4.
- 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. 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 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 raro pero grave, en ocasiones con riesgo para la vida 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 “diabetes tipo 1” y su organismo no produce nada de insulina. Qtern no se debe usar para tratar esta enfermedad.
- si tiene o ha tenido una reacción de hipersensibilidad (alérgica) grave o si sospecha que la tiene o pudiera haberla tenido. Los posibles signos de una reacción alérgica grave se incluyen en la sección 4.
- si presenta a menudo infecciones del tracto urinario.
- 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, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.
- si presenta dolor articular grave.
- si la capacidad de su cuerpo para combatir las infecciones está disminuida, por ejemplo si tiene una enfermedad como el SIDA o se ha sometido un trasplante de órganos.
- si está tomando otro medicamento para disminuir el azúcar en sangre tales como sulfonilureas (ver “Otros medicamentos y Qtern”).

Si presenta alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero 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 tanto con saxagliptina como con dapagliflozina cuando se administran por separado (ver sección 4). Se le aconseja que siga las recomendaciones sobre los cuidados de la piel indicadas por su médico o enfermero. Contacte con su médico si encuentra ampollas en la piel, ya que puede ser un signo de una enfermedad llamada penfigoide ampolloso. Su médico puede pedirle que deje de tomar Qtern.



Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante que vigile sus pies de forma regular y siga cualquier otro consejo referente al cuidado de los pies que le haya proporcionado su profesional sanitario.

Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

### **Funcionamiento de los riñones**

Debe hacerse una revisión de la función renal antes de empezar a tomar Qtern. Durante el tratamiento con este medicamento, su médico comprobará su función renal una vez al año o más frecuentemente si está empeorando su función renal.

### **Análisis de orina**

Debido a cómo actúa Qtern, su orina dará positivo en la 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, farmacéutico o enfermero 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.
- si está tomando otro medicamento que disminuye la cantidad de azúcar en su sangre tal como sulfonilurea (por ejemplo glimepiride). Su médico puede querer disminuir la dosis de este y otro medicamento, para evitar que tenga niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia).
- si está tomando medicamentos que contengan algunos de los siguientes principios activos, que puedan tener efecto sobre la degradación de Qtern en su cuerpo. Su médico puede pedirle que compruebe sus niveles de azúcar en sangre más frecuentemente mientras tome estos medicamentos.
  - 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 o farmacéutico 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 se debe usar Qtern si está dando el pecho. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna humana. Consulte a su médico si le gustaría o está dando el pecho 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 este medicamento, no conduzca ni use herramientas o máquinas. Tomar este medicamento junto con otro medicamento que disminuye su azúcar en sangre, tal como sulfonilurea, puede provocar niveles de azúcar demasiado bajos (hipoglucemia)., Esto 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.

### **Qtern contiene sodio**

Qtern contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg ) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Qtern**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **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 este(os) otro(s) medicamento(s) 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, farmacéutico o enfermero. 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.

### **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, sátese la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de Qtern para compensar las dosis olvidadas.

### **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, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

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

### **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 (reacción anafiláctica, angioedema),** 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. 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

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,
- tener 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.

- **Fascitis necrosante del perineo** o gangrena de Fournier, una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, vista muy raramente (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

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

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

##### **Muy frecuentes**

- infecciones del tracto respiratorio superior incluyendo:
  - infección del pecho superior o pulmones,
  - infección de los senos nasales con sensación de dolor o presión detrás de los pómulos y ojos (sinusitis),
  - inflamación de nariz o garganta (nasofaringitis) (los signos también pueden incluir catarro o dolor de garganta).

##### **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)
- aumento en la cantidad de glóbulos rojos en sangre (observado en los análisis)
- disminución en el aclaramiento renal de creatinina (observado en los análisis) al inicio del tratamiento
- mareos
- cansancio
- dolor articular intenso (artralgia)
- 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)
- erupción

##### **Poco frecuentes**

- sed
- estreñimiento
- despertares nocturnos por necesidad de orinar
- sequedad de boca

- disminución de peso
- aumento en la creatinina (observado en los análisis de sangre) al inicio del tratamiento
- aumento en la urea (observado en los análisis de sangre)
- 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.

**No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- aparición de ampollas en la piel (penfigoide ampolloso)

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de 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 después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**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 (E460i), croscarmelosa sódica (E468), (ver sección 2 “Qtern contiene sodio”), lactosa (ver sección 2 “Qtern contiene lactosa”), estearato de magnesio (E470b), sílice para uso dental (E551).
  - película de recubrimiento: alcohol (polivinílico) (E1203), macrogol (3350), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).
  - tinta de impresión: shellac; laca de aluminio índigo carmín (E132).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Qtern 5 mg/10 mg son de color marrón claro a marrón, biconvexos, redondos de 0,8 cm, recubiertos con película. Llevan “5/10” grabado en una cara y “1122” en la otra, en tinta azul.

Los comprimidos de Qtern 5 mg/10 mg se presentan en blísteres de aluminio en tamaños de envase de 14, 28 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres calendario y en envases de 30 comprimidos recubiertos con película en blísteres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

**Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**Responsable de la fabricación**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Reino Unido

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 4455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>