## [Qtern, para o que é indicado e para o que serve?](https://consultaremedios.com.br/qtern/bula/para-que-serve)

Qtern é indicado em associação à metformina como auxiliar da dieta e do exercício físico para melhorar o controle da glicemia, isto é, do nível de açúcar no sangue, em adultos com [diabetes](https://consultaremedios.com.br/sistema-cardiovascular-circulacao/diabetes/c) *mellitus* tipo 2, ou quando o tratamento com metformina associado a um dos componentes de Qtern ([saxagliptina](https://consultaremedios.com.br/saxagliptina/bula) ou [dapagliflozina](https://consultaremedios.com.br/dapagliflozina/bula)) não têm o efeito adequado, ou em pacientes que já utilizam a combinação de saxagliptina, dapagliflozina e metformina na mesma dose de Qtern, e têm o nível de glicemia controlado adequadamente, mas com comprimidos separados.





Selecione a Apresentação do Produto

**Dose, Quantidade e Forma**

Ofertas a partir de **R$ 43,39**

Ver Melhores Ofertas

 **100% satisfação garantida**

Publicidade

## Como o Qtern funciona?

Qtern combina os princípios ativos saxagliptina e dapagliflozina, que possuem mecanismos de ação diferentes e que se complementam para melhorar o controle da glicemia (nível de açúcar no sangue). A saxagliptina aumenta a secreção da insulina (hormônio que controla a quantidade de glicose [açúcar] no sangue); enquanto a dapagliflozina age impedindo que os rins reabsorvam a glicose em excesso que foi filtrada. A combinação destas duas substâncias faz com que a quantidade de [hemoglobina glicada](https://minutosaudavel.com.br/o-que-e-hemoglobina-glicada-e-valores-de-referencia-do-exame/) (célula que indica a quantidade de açúcar no sangue) seja reduzida para um melhor controle da glicemia (nível de açúcar no sangue) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

## Quais as contraindicações do Qtern?

Você não deve usar Qtern se você tem histórico de alguma reação grave de hipersensibilidade (alergia) às substâncias ativas (saxagliptina e dapagliflozina) ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento, incluindo [anafilaxia](https://minutosaudavel.com.br/o-que-e-anafilaxia-reacao-anafilatica-sintomas-e-tratamento/) (reação alérgica generalizada, grave e rápida, que pode levar ao inchaço da glote, que pode impedir o fluxo de ar, e parada cardíaca) ou [angioedema](https://minutosaudavel.com.br/angioedema-o-que-e-complicacoes-como-tratar-e-muito-mais/) (doença que provoca o surgimento de inchaços na camada mais profunda da pele, especialmente nos lábios, mãos, pés, olhos ou região genital) após exposição a qualquer medicamento da classe da saxagliptina.

Você não deve usar Qtern se apresentar mau funcionamento de grau moderado a grave dos rins (definido como TFGe < 60ml/min/1,73m2 ou ClCr < 60 ml/min).

O uso de Qtern não é recomendado caso você apresente mau funcionamento grave do [fígado](https://consultaremedios.com.br/aparelho-digestivo/figado/c).

## [Como usar o Qtern?](https://consultaremedios.com.br/qtern/bula/posologia-como-usar)

Os comprimidos de Qtern podem ser tomados em qualquer horário do dia, com ou sem alimentação. O comprimido deve ser engolido por inteiro.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

## Posologia do Qtern

A dose recomendada de Qtern é de um comprimido de 5 mg de saxagliptina/10 mg de dapagliflozina ao dia.

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

Para segurança e eficácia desta apresentação, Qtern não deve ser utilizado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

### **Populações Especiais**

#### **Pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)**

Qtern pode ser usado por pacientes com mau funcionamento de grau leve dos rins (definido como TFGe> 60 ml/min/1,73m2 ou ClCr > 60 ml/min). A eficácia da dapagliflozina é dependente do funcionamento dos rins. Você não deve usar Qtern se apresentar mau funcionamento dos rins de grau moderado a grave (definido como TFGe < 60ml/min/1,73m2 ou ClCr < 60 ml/min) ou doença renal terminal.

#### **Pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)**

Qtern pode ser usado por pacientes com mau funcionamento do fígado leve a moderado. A segurança e eficácia de Qtern não foi estudada em pacientes com mau funcionamento grave do fígado. Por isso, o uso de Qtern em pacientes que apresentam mau funcionamento grave do fígado não é recomendado.

#### **Pacientes pediátricos e adolescentes**

A segurança e a eficácia de Qtern em pacientes pediátricos e adolescentes (menores de 18 anos de idade) não foram estabelecidas.

#### **Pacientes Idosos**

Pacientes idosos têm maior probabilidade de terem a função dos rins diminuída, portanto, deve-se ter cuidado com esses pacientes.

Não há dados sobre o uso de Qtern em pacientes com 75 anos ou mais.

#### **Pacientes sob risco de depleção de volume**

Em pacientes com depleção de volume (diminuição da quantidade de líquido existente dentro dos vasos sanguíneos – volume intravascular), é recomendada a correção desta condição antes do início do tratamento com Qtern.

Não utilizar Qtern com medicamentos como [cetoconazol](https://consultaremedios.com.br/cetoconazol/bula), atazanavir, [claritromicina](https://consultaremedios.com.br/claritromicina/bula), [indinavir](https://consultaremedios.com.br/indinavir/bula), [itraconazol](https://consultaremedios.com.br/itraconazol/bula), nefazodona, nelfinavir, [ritonavir](https://consultaremedios.com.br/ritonavir/bula), [saquinavir](https://consultaremedios.com.br/mesilato-de-saquinavir/bula) e telitromicina.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

## O que devo fazer quando me esquecer de usar o Qtern?

Se você deixar de tomar uma dose de Qtern, tome-a assim que se lembrar. Se estiver quase na hora da dose seguinte, pule a dose que esqueceu. Apenas tome a próxima dose no horário normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo. Converse com seu médico se tiver dúvidas sobre uma dose que esqueceu.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

## Quais cuidados devo ter ao usar o Qtern?

Qtern não é indicado caso você apresente diabetes tipo 1.

### **Uso em pacientes com insuficiência renal**

A eficácia de dapagliflozina depende do funcionamento dos rins e é reduzida em pacientes com mau funcionamento de grau moderado e provavelmente ausente em pacientes com mau funcionamento grave dos rins. Você não deve usar Qtern se apresentar mau funcionamento dos rins de grau moderado a grave (taxa de filtração glomerular < 60ml/min/1,73m2 ClCr < 60ml/min) ou doença renal terminal (DRT) – taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73m2 ). O seu médico deve avaliar o funcionamento dos seus rins antes de iniciar Qtern e periodicamente depois do início do tratamento.

### **Uso em pacientes com mau funcionamento do fígado**

A exposição à dapagliflozina e à saxagliptina é maior em pacientes que apresentam mau funcionamento do fígado. Os dados disponíveis de Qtern em pacientes com mau funcionamento de grau leve ou moderado do fígado são limitados e seu uso em pacientes com mau funcionamento grave do fígado não foi avaliado.

Qtern pode ser utilizado se você apresenta mau funcionamento de grau leve ou moderado do fígado. Você não deve usar Qtern se apresentar mau funcionamento grave do fígado.

### **Uso em pacientes sob risco de depleção de volume**

O efeito diurético (que promove o aumento da quantidade de urina) da dapagliflozina pode diminuir a quantidade de líquido existente dentro dos vasos sanguíneos. Alguns pacientes apresentam risco de depleção de volume, isto é, de diminuição excessiva dos líquidos no organismo devido ao uso de algum medicamento (como por exemplo os [diuréticos](https://consultaremedios.com.br/pressao-alta/diureticos/c) usados para tratamento da hipertensão) ou em casos de [diarreia](https://consultaremedios.com.br/aparelho-digestivo/diarreia/c) seguida de [desidratação](https://minutosaudavel.com.br/desidratacao/). Por isso, o médico deve avaliar o grau de hidratação dos pacientes e corrigi-lo, caso seja necessário, antes de iniciar o uso de Qtern. Caso você apresente uma diminuição excessiva dos líquidos no organismo (por exemplo, desidratação), seu médico deve considerar interromper o tratamento com Qtern temporariamente.

### **Cetoacidose**

Qtern não deve ser usado para o tratamento da cetoacidose diabética, uma complicação grave do diabetes *mellitus* que ocorre quando o corpo produz ácidos sanguíneos (cetonas) em excesso. Há relatos de cetoacidose, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2 em uso de dapagliflozina e outros medicamentos com o mesmo mecanismo de ação. Qtern não está indicado para o tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

Pacientes tratados com Qtern que apresentam sinais e sintomas compatíveis com cetoacidose, incluindo náuseas, [vômitos](https://consultaremedios.com.br/aparelho-digestivo/nauseas/c), dor abdominal, mal-estar e esforço para respirar, devem ser avaliados para cetoacidose, mesmo se os níveis de [glicose](https://consultaremedios.com.br/glicose/bula) no sangue forem inferiores a 250 mg/dl. Se houver suspeita de cetoacidose, seu médico deve considerar descontinuar ou interromper temporariamente o uso de Qtern e seu estado deve ser imediatamente avaliado.

### **Uso com medicações conhecidas por causarem** [**hipoglicemia**](https://minutosaudavel.com.br/hipoglicemia/)

Qtern não foi estudado em combinação com insulina. Insulina e secretagogos de insulina, que são medicamentos que promovem o aumento da secreção de insulina, como as sulfonilureias, são conhecidos por causar hipoglicemia (baixa concentração de glicose no sangue). Ambos saxagliptina e dapagliflozina individualmente podem aumentar o risco de hipoglicemia (nível muito baixo de açúcar no sangue) quando combinados com insulina ou um secretagogo de insulina. Portanto, uma dose mais baixa de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária para diminuir o risco de hipoglicemia, se utilizados em combinação com Qtern.

### **Fasciíte necrosante do períneo (**[**Gangrena**](https://minutosaudavel.com.br/gangrena/) **de Fournier)**

Casos raros, mas que podem levar à morte, de fasciíte necrosante ou gangrena de Fournier, uma infecção dos tecidos moles da região perineal, causada por bactérias, foram relatados no período pós-comercialização. Se você apresentar sintomas como sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, acompanhados de [febre](https://consultaremedios.com.br/dor-febre-e-contusao/c) e mal-estar, procure um médico e pare imediatamente o uso do medicamento.

### **Urosepse e Pielonefrite**

Houveram relatos pós-comercialização de infecções graves do trato urinário, incluindo urosepse (infecção que atinge todo o corpo por meio do sangue, a partir de uma [infecção urinária](https://consultaremedios.com.br/sistema-urinario/infeccao-urinaria/c)) e pielonefrite (infecção nos rins) que exigiram hospitalização em pacientes recebendo dapagliflozina e medicamentos com o mesmo mecanismo de ação. O tratamento com estes medicamentos pode aumentar o risco de infecções do trato urinário. Seu médico deve avaliá-lo para sinais e sintomas de infecções do trato urinário e tratá-lo imediatamente, se indicado.

### **Reações alérgicas (hipersensibilidade)**

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso de saxagliptina: reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (reação alérgica grave caracterizada que pode causar inchaço da glote, impedir o fluxo de ar e levar a parada cardíaca) e angioedema (doença que provoca o surgimento de inchaços na camada mais profunda da pele, especialmente nos lábios, mãos, pés, olhos ou região genital). Se houver suspeita de reação alérgica grave à saxagliptina, seu médico deve descontinuar o uso de Qtern e um outro tratamento para a diabetes deve ser considerado.

### [**Pancreatite**](https://minutosaudavel.com.br/pancreatite/)

Durante a experiência pós-comercialização de saxagliptina, ocorreram relatos espontâneos de pancreatite aguda (inflamação no pâncreas, que causa dor abdominal grave e persistente, náuseas e vômito). Se houver suspeita de pancreatite, Qtern deve ser descontinuado.

### **Idosos**

Pacientes idosos têm maior probabilidade de terem a função dos rins diminuída, portanto, deve-se ter cuidado com esses pacientes.

Não há dados sobre o uso de Qtern em pacientes com 75 anos ou mais.

### [**Insuficiência cardíaca**](https://minutosaudavel.com.br/insuficiencia-cardiaca/)

Medicamentos que contém saxagliptina devem ser usados com cuidado em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, como histórico de insuficiência cardíaca (coração não bombeia o sangue como deveria) ou mau funcionamento dos rins de grau moderado a grave. O seu médico deve orientá-lo sobre os sintomas da insuficiência cardíaca (dificuldade para respirar, principalmente ao deitar, inchaço nos pés e pernas e aumento do peso corporal rápido e incomum), e caso você os sinta, deve relata-los imediatamente.

### **Artralgia**

Dor nas articulações, que pode ser grave, tem sido descrita nos relatos pós-comercialização dos medicamentos com o mesmo mecanismo de ação da saxaglitpina. Essa dor pode ser aliviada após a interrupção do tratamento e alguns pacientes podem apresenta-la novamente caso voltem a utilizar o mesmo medicamento ou caso passem a utilizar algum medicamento com o mesmo mecanismo de ação. As dores podem surgir logo após o início do uso do medicamento ou após um longo período de tratamento. Caso você apresente dor forte nas articulações, seu médico deve avaliar a continuação do tratamento.

### **Penfigóide bolhoso**

Foram relatados casos pós-comercialização de penfigoide bolhoso (doença em que o [sistema imunológico](https://consultaremedios.com.br/sistema-imunologico/c) ataca a pele e provoca bolhas grandes, difíceis de romper, que podem estar acompanhadas de coceira e vermelhidão da pele ao redor das bolhas) com o uso de medicamentos com o mesmo mecanismo de ação da saxagliptina. Caso você desenvolva bolhas ou erosões na pele ao receber Qtern e houver suspeita de penfigóide bolhoso, seu médico deve avaliar a continuação do tratamento e fazer o encaminhamento a um dermatologista, que é o profissional capacitado para o diagnóstico e tratamento apropriado.

### **Gravidez**

Qtern não deve ser usado durante a gravidez. Se a gravidez for detectada, o tratamento com Qtern deve ser interrompido.

### **Lactação**

Não se sabe se Qtern é excretado no leite materno. Por isso, Qtern não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

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

## [Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Qtern?](https://consultaremedios.com.br/qtern/bula/reacoes-adversas)

As reações adversas de Qtern são apresentadas na Tabela 01.

### **As frequências são definidas como:**

* Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
* Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
* Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
* Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
* Muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento);
* Não conhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 01. Reações Adversas Relatadas em ≥ 2% dos Pacientes Tratados com 5 mg saxagliptina e/ou 10 mg de dapagliflozina

| Frequência | Termo Preferido |
| --- | --- |
| Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) | Infecção do trato respiratório superior1\* (por exemplo: [faringite](https://consultaremedios.com.br/gripes-e-resfriados/faringite/c), [rinite](https://minutosaudavel.com.br/rinite/), [sinusite](https://consultaremedios.com.br/aparelho-respiratorio/sinusite/c)) |
| Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) | Infecção do trato urinário ([cistite](https://consultaremedios.com.br/sistema-urinario/cistite/c) (infeção na bexiga), infecção dos rins, uretra ou próstata) 2\*, infecção da região genital por fungos3, [gastroenterite](https://minutosaudavel.com.br/gastroenterite/) (infecção intestinal)\*\*, diarreia, vômitos\*\*, [dor lombar](https://minutosaudavel.com.br/lombalgia/) ([dor na coluna](https://consultaremedios.com.br/b/dor-coluna)), artralgia (dor articular), [dor de cabeça](https://consultaremedios.com.br/dor-febre-e-contusao/dor-de-cabeca-e-enxaqueca/c), dislipidemia4\* ([colesterol](https://consultaremedios.com.br/sistema-cardiovascular-circulacao/colesterol/c) alto), poliúria (aumento da quantidade de urina) 5\*\* |

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

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

1 Infecção do trato respiratório superior inclui os seguintes termos relatados: nasofaringite (inflamação da mucosa interna do nariz e faringe), influenza, infecção das vias aéreas superiores, faringite, rinite, sinusite, faringite bacteriana, [amigdalite](https://consultaremedios.com.br/aparelho-respiratorio/amigdalite/c), amigdalite aguda, [laringite](https://minutosaudavel.com.br/laringite-o-que-e-remedios-tratamento-sintomas-e-causas/), faringite viral, e infecção viral das vias aéreas superiores.

2 Infecção do trato urinário inclui os seguintes termos preferidos relatados: infecção do trato urinário, infecção do trato urinário por Escherichia, prostatite (infecção da próstata) e pielonefrite (infecção dos rins).

3 Infecção genital inclui os seguintes termos preferidos relatados: infecção fúngica vulvovaginal (infecção da vulva e vagina por fungos), balanopostite (inflamação da glande e prepúcio), infecção genital por fungo, infecção vaginal, e [vulvovaginite](https://minutosaudavel.com.br/vulvovaginite/) (infecção da vulva e da vagina).

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

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

A cetoacidose diabética (complicação grave do diabetes com sintomas de: náuseas, vômito, dor abdominal, mal-estar e falta de ar) foi identificada com uma frequência rara (≥ 1/10.000 a <1/1000), com base na taxa anual, em um grande estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2.

### **Infecções genitais (infecções que ocorreram na vagina ou pênis)**

A maior parte das infecções genitais foi relatada em mulheres. Na maioria dos casos, não foram graves, ocorreram apenas uma vez, e a maioria dos pacientes não precisou suspender o uso da medicação para o tratamento do diabetes.

### [**Infecções Urinárias**](https://consultaremedios.com.br/b/infeccoes-urinarias) **(ardência e dor ao urinar, com ou sem febre)**

A maior parte das infecções urinárias ocorreu nas mulheres. a maioria dos casos, não foram graves e a maioria dos pacientes não precisou suspender o uso da medicação para o tratamento do diabetes.

### **Cetoacidose diabética (complicação grave do diabetes com sintomas de: náuseas, vômito, dor abdominal, malestar e falta de ar)**

Vinte e dois (22) dos 27 pacientes que apresentaram esta complicação no grupo dapagliflozina, também estavam em uso de insulina (esta complicação é mais frequente nos pacientes DM2 que utilizam insulina).

O risco para ocorrência de cetoacidose foi o como o esperado para os pacientes com diabetes tipo 2.

### **Hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue)**

Nos estudos realizados, a incidência geral de hipoglicemia foi baixa em pacientes que utilizaram a combinação de saxagliptina com dapagliflozina mais metformina. Nenhum episódio de hipoglicemia importante foi relatado, e nenhum paciente descontinuou o tratamento em estudo devido à hipoglicemia.

### **Depleção de Volume (diminuição da quantidade de líquidos no organismo)**

Os eventos relacionados à depleção de volume ([hipotensão](https://minutosaudavel.com.br/o-que-e-hipotensao-pressao-baixa-sintomas-na-gravidez-e-mais/) [pressão sanguínea baixa], desidratação e hipovolemia [diminuição do volume sanguíneo]) foram relatados em dois pacientes no grupo que usou a combinação de saxagliptina e dapagliflozina com metformina nos estudos realizados.

### **Eventos Relacionados à Função Renal Diminuída**

Eventos adversos relacionados à diminuição da função dos rins apareceram em 2,0% dos pacientes que estavam no grupo que usou a combinação de saxagliptina e dapagliflozina com metformina nos estudos realizados.

### **Segurança Cardiovascular**

Os eventos cardiovasculares que foram julgados e confirmados foram relatados em um total de 1,0% dos pacientes no grupo que usou a combinação de saxagliptina e dapagliflozina com metformina.

### **Sinais vitais**

A variação média da frequência cardíaca entre os três grupos de tratamento foi semelhante. Os tratamentos que contêm dapagliflozina foram associados a reduções maiores na pressão arterial sistólica e diastólica (pressão sanguínea). Os pequenos efeitos na pressão arterial se mantiveram com o passar do tempo.

### **Lipídios**

Os resultados dos estudos feitos com a combinação de saxagliptina, dapagliflozina e metformina demonstraram que há uma tendência de aumento do colesterol total e das suas frações LDL-C (colesterol ruim) e HDL-C (colesterol bom), junto com reduções na média de triglicérides.

### **Experiência Pós-comercialização**

#### **Saxagliptina**

Durante a experiência pós-comercialização, foram relatadas as seguintes reações adversas com o uso da saxagliptina: pancreatite aguda (inflamação no pâncreas, que causa dor abdominal grave e persistente, náuseas e vômitos) e reações de hipersensibilidade (alergia), incluindo anafilaxia (reação alérgica generalizada rápida e grave que pode levar ao inchaço da glote, impedir o fluxo de ar e levar à parada cardíaca), angioedema (doença que provoca o surgimento de inchaços na camada mais profunda da pele, especialmente nos lábios, mãos, pés, olhos ou região genital), erupção cutânea (reação na pele caracterizada por vermelhidão e inchaço), e [urticária](https://minutosaudavel.com.br/urticaria/) (manchas avermelhadas na pele que coçam). Pelo fato dessas reações serem relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de modo confiável suas frequências.

#### **Dapagliflozina**

Durante a experiência pós-comercialização, erupção cutânea (reação na pele caracterizada por vermelhidão e inchaço) foi relatada com o uso da dapagliflozina. Além disso, também foram relatados casos de fasciíte necrosante do períneo, ou gangrena de Fournier (infecção dos tecidos moles da região genital que pode causar sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, acompanhado de febre e mal-estar. Se você apresentar estes sintomas, procure um médico e pare imediatamente o uso do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

## Apresentações do Qtern

### **Comprimidos revestidos de 5mg / 10 mg**

* Embalagens com 30 comprimidos;
* Embalagens com 7 comprimidos.

Uso oral.

Uso adulto.

## Qual a composição do Qtern?

### **Qtern 5mg / 10 mg**

#### **Cada comprimido revestido contém:**

Cloridrato de saxagliptina equivalente a 5 mg e dapagliflozina propanodiol monohidratada equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose anidra, estearato de magnésio, dióxido de silício, [álcool polivinílico](https://consultaremedios.com.br/alcool-polivinilico/bula), macrogol 3350, dióxido de titânio, [talco](https://consultaremedios.com.br/b/talco), óxido de [ferro](https://consultaremedios.com.br/ferro/bula) amarelo, óxido de ferro vermelho, goma laca, laca de alumínio índigo carmim.

## Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Qtern maior do que a recomendada?

Não existem informações disponíveis sobre a superdosagem de Qtern. Em caso de uma superdosagem, isto é, o uso de uma quantidade maior que a indicada, o tratamento apropriado de suporte deve ser iniciado conforme indicado pela sua condição clínica. A saxagliptina e seu metabólito principal são removidos por [hemodiálise](https://consultaremedios.com.br/produtos-hospitalares/hemodialise/c), filtração do sangue realizada por um equipamento (23% da dose em quatro horas). A remoção da dapagliflozina pela hemodiálise não foi estudada.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

## Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Qtern com outros remédios?

### **Saxagliptina e Dapagliflozina**

Um estudo de interação feito com os componentes de Qtern, saxagliptina e dapagliflozina, demonstrou que eles não interagem um com outro. Portanto, nenhum ajuste de dose da saxagliptina ou da dapagliflozina é necessário quando usadas em combinação.

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

Não utilize Qtern com os medicamentos atazanavir, claritromicina, indinavir, nefazodons, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina.

### **Saxagliptina**

#### **Efeito de outras drogas na saxagliptina**

Em estudos de interação realizados, utilizando doses únicas ou múltiplas, a saxagliptina não foi alterada pela metformina, gliburida, pioglitazona, [digoxina](https://consultaremedios.com.br/digoxina/bula), [sinvastatina](https://consultaremedios.com.br/sinvastatina/bula), [diltiazem](https://consultaremedios.com.br/cloridrato-de-diltiazem/bula), cetoconazol, [rifampicina](https://consultaremedios.com.br/rifampicina/bula), [omeprazol](https://consultaremedios.com.br/omeprazol/bula), combinação do [hidróxido de alumínio](https://consultaremedios.com.br/hidroxido-de-aluminio/bula) + [hidróxido de magnésio](https://consultaremedios.com.br/hidroxido-de-magnesio/bula) + [simeticona](https://consultaremedios.com.br/simeticona/bula), ou [famotidina](https://consultaremedios.com.br/famotidina/bula).

#### **Efeito da saxagliptina sobre outros medicamentos**

Em estudos de interação realizados, utilizando doses únicas ou múltiplas, a saxagliptina não alterou o comportamento das seguintes substâncias no organismo: metformina, gliburida, pioglitazona, digoxina, sinvastatina, diltiazem, cetoconazol, ou um contraceptivo oral combinado de estrógeno/progestina.

### **Dapagliflozina**

#### **Efeito de outras drogas sobre a dapagliflozina**

Em estudos de interação realizados, usando principalmente uma dose única, a dapagliflozina não foi alterada pela metformina, pioglitazona, sitagliptina, [glimepirida](https://consultaremedios.com.br/glimepirida/bula), voglibose, [hidroclorotiazida](https://consultaremedios.com.br/hidroclorotiazida/bula), [bumetanida](https://consultaremedios.com.br/bumetanida/bula), [valsartana](https://consultaremedios.com.br/valsartana/bula) ou sinvastatina. Após a administração da dapagliflozina junto com rifampicina ou [ácido mefenâmico](https://consultaremedios.com.br/acido-mefenamico/bula), foi observada uma redução da quantidade de dapagliflozina, mas nenhum efeito significativo sobre a excreção de glicose na urina de 24 horas em qualquer um dos casos foi observado. Não é recomendado o ajuste da dose de dapagliflozina quando ela é administrada junto com rifampicina ou com ácido mefenâmico.

#### **Efeito da dapagliflozina sobre outras drogas**

Em estudos de interação realizados, usando principalmente uma dose única, a dapagliflozina não alterou o comportamento das seguintes substâncias no organismo: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana, sinvastatina, digoxina ou [varfarina](https://consultaremedios.com.br/varfarina-sodica/bula).

A administração de uma dose única de dapagliflozina (20 mg) junto com sinvastatina (40 mg) ou com bumetanida não afetou o comportamento destas substâncias no organismo.

A dapagliflozina não afetou a ação de evitar a coagulação do sangue pela varfarina.

### **Outras interações**

Não foram estudados os efeitos do [tabagismo](https://minutosaudavel.com.br/tabagismo/) (uso de cigarros), dieta, [fitoterápicos](https://consultaremedios.com.br/fitoterapicos/c), e uso de álcool sobre o comportamento da saxagliptina e dapagliflozina no organismo.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

## Qual a ação da substância do Qtern (Saxagliptina + Dapagliflozina)?

## Resultados de Eficácia

### **Eficácia clínica e segurança**

O tratamento com saxagliptina e dapagliflozina (em combinação ou adjuvância) em todas as doses produziu melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na HbA1c, comparativamente aos braços do estudo comparador ativo ou placebo.

#### **Controle glicêmico**

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

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

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

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

| Eficácia-Parâmetro | Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=1792 | Saxagliptina 5 mg + metformina N=1762 | Dapagliflozina 10 mg + metformina N=1792 |
| --- | --- | --- | --- |
| HbA1c (%) na semana 241 |
| Basal (média) | 8,93 | 9,03 | 8,87 |
| Variação em relação ao basal (média ajustada3) (IC 95%) | −1,47(−1,62, −1,31) | −0,88(−1,03, −0,72) | −1,20(−1,35, −1,04) |
| Diferença da saxagliptina + metformina (média ajustada3) (IC 95%) | −0,594(−0,81, −0,37) | - | - |
| Diferença da dapagliflozina + metformina (média ajustada3) (IC 95%) | −0,275(−0,48, −0,05) | - | - |

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

2Pacientes randomizados e tratados.

3Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

4Valor de p < 0,0001.

5Valor de p =0,0166.

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



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

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

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

| Tratamentos | Variação média ajustada em relação ao basal pela HbA1c basal |
| --- | --- |
| - | < 8,0% | ≥ 8% a < 9,0% | ≥ 9,0% |
| Saxagliptina 5 mg + Dapagliflozina 10 mg + MetforminaVariação média ajustada desde o basal (IC95%) | –0,80(n=37)(–1,12, – 0,47) | –1,17(n=56)(–1,44, –0,90) | –2,03(n=65)(–2,27, –1,80) |
| Saxagliptina 5 mg+ MetforminaVariação média ajustada desde o basal (IC95%) | –0,69(n=29)(–1,06, – 0,33) | –0,51(n=51)(–0,78, –0,25) | –1,32(n=63)(–1,56, –1,09) |
| Dapagliflozina 10 mg + MetforminaVariação média ajustada desde o basal (IC95%) | –0,45(n=37)(–0,77, – 0,13) | –0,84(n=52)(–1,11, –0,57) | –1,87(n=62)(–2,11, –1,63) |

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

#### **Proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7%**

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

#### **Proporção de pacientes que atingiu HB1Ac < 7% baseado na HbA1c basal**

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

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

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

X é o número de respondedores.

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

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

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

O grupo da dapagliflozina 10 mg sequencialmente adicionada à saxagliptina 5 mg e metformina atingiu reduções estatisticamente significantes maiores (valor de p < 0,0001) na HbA1c versus o grupo com placebo adicionado sequencialmente à saxagliptina 5 mg mais metformina em 24 semanas (ver Tabela 4). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A variação média ajustada desde o basal na HbA1c foi de −0,74% (IC 95% [−0,90, −0,57]) para os pacientes tratados com dapagliflozina 10 mg mais saxagliptina 5 mg com metformina versus 0,07% (IC 95% [−0,13, 0,27]) para os pacientes tratados com saxagliptina 5mg com metformina com base na análise de medidas repetidas longitudinais excluindo os dados após o resgate.

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

Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo com a adição sequencial de saxagliptina 5 mg à dapagliflozina 10 mg e metformina comparado com a adição de placebo à dapagliflozina 10 mg e metformina em pacientes com DMT2 com controle glicêmico inadequado (HbA1c ≥ 7% e ≤ 10,5%) em uso de metformina e dapagliflozina 10 mg. Um total de 857 pacientes foi incluído antes do período aberto no estudo com uma HbA1c ≥ 8% a ≤ 11,5% com dose estável de metformina ≥ 1500 mg por dia nas Semanas –18 a – 17. Quatrocentos e oitenta e quatro pacientes no período aberto foram trocados para dapagliflozina 10 mg mais o múltiplo mais próximo de metformina em comprimidos de 500 mg (Semana –10) com uma HbA1c ≥ 7% a ≤ 10,5% na Semana -2. Oitenta e nove vírgula quatro por cento (89,4%) [431/482 pacientes] completaram o período aberto dos quais 153 pacientes (48,6%) foram randomizados para o grupo de tratamento saxagliptina adicionada à dapagliflozina mais metformina, e 162 (51,4%) pacientes foram randomizados para o grupo de tratamento placebo adicionado à dapagliflozina mais metformina para o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas, com 92,8% e 96,3% completando os respectivos grupos. A duração média do diabetes foi de 7,7 anos no basal randomizado. Os pacientes que completaram o período inicial do estudo de 24 semanas eram elegíveis para entrar no estudo de extensão de longo prazo de 28 semanas controlado (52 semanas). O perfil de segurança da saxagliptina adicionada à dapagliflozina mais metformina no período de tratamento de longo prazo foi consistente com aquele previamente observado na experiência do estudo clínico do estudo de terapia concomitante, e aquele observado no período de tratamento de 24 semanas neste estudo. Este tratamento de adição foi, de modo geral, bem tolerado ao longo das 52 semanas de tratamento sem qualquer sinal novo ou maior de segurança que não tivesse sido relatado previamente para cada medicação como monoterapia.

O grupo com saxagliptina 5 mg sequencialmente adicionada à dapagliflozina 10 mg e metformina atingiu reduções estatisticamente significativas maiores (valor de p < 0,0001) na HbA1c versus o grupo com placebo adicionado sequencialmente à dapagliflozina 10 mg mais metformina em 24 semanas (ver Tabela 4). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido até a Semana 52. Na semana 52, a diferença na variação média ajustada da HbA1c em relação ao basal entre os dois grupos de tratamento foi de -0,42% (IC 95% [-0,64, - 0,20]).

Tabela 4: Variação na HbA1c desde o basal até a Semana 24 excluindo os dados após o resgate para os pacientes randomizados- estudos MB102129 e CV181168

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

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

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

‡Média ajustada dos quadrados mínimos para o valor basal.

##### ***Proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7%***

A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7,0% na Semana 24 foi maior no grupo saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina 10 mg mais metformina 36,1% (IC 95% [29,1, 43,2]), comparado com o grupo placebo mais saxagliptina mais metformina 11,6% (95% [6,3,17,0]). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7,0% na Semana 52 foi de 29,4% (IC 95% [22,7, 36,2]) no grupo dapagliflozina 10 mg mais saxagliptina 5 mg mais metformina, comparado com 12,6% (IC 95% [7,4, 17,9]) no grupo placebo mais saxagliptina mais metformina. A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7% na Semana 24 foi maior no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, 35,3% (IC 95% [28,2, 42,2]) comparado com o grupo placebo mais dapagliflozina mais metformina, 23,1% (IC 95% [16,9, 29,3]). O efeito na HbA1c observado na Semana 24 foi mantido na Semana 52. A proporção de pacientes que atingiu HbA1c < 7,0% na Semana 52 foi de 29,3% (IC 95% [22,5, 36,1]) no grupo saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg mais metformina, comparado com 13,1% (IC 95% [8,1, 18,2]) no grupo placebo mais dapagliflozina 10 mg mais metformina.

##### ***Peso corporal***

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

##### ***Pressão arterial***

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

Referências Bibliográficas

1. Study CV181169 24-week Clinical Study Report: An Evaluation of the Concomitant Initiation of Saxagliptin and Dapagliflozin, in Adult Patients with Type 2.

2. Final Clinical Study Report for Study MB102129: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with Metformin compared to Therapy with Placebo added to Saxagliptin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Saxagliptin.

3. Study CV181168: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin Added to Dapagliflozin in Combination with Metformin Compared to Therapy with Placebo Added to Dapagliflozin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Dapagliflozin.

## Características Farmacológicas

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

### **Mecanismo de Ação**

#### **Combinação Saxagliptina/Dapagliflozina**

Saxagliptina + Dapagliflozina combina saxagliptina e dapagliflozina com mecanismos de ação distintos e complementares para melhorar o controle glicêmico. Saxagliptina, através da inibição seletiva da dipeptil peptidase 4 (DPP4), aumenta a secreção de insulina mediada pela glicose (efeito incretina). A dapagliflozina, um inibidor seletivo do co-transportador 2 sódio-glicose 2 (SGLT2), inibe a reabsorção renal de glicose independentemente da insulina. As ações de ambos os medicamentos são reguladas pelos níveis de glicemia. A combinação dos dois agentes resulta em reduções clinicamente significativas na HbA1c para um controle glicêmico melhor em pacientes com DMT2.

#### **Saxagliptina**

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

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

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

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

##### ***Secreção de insulina dependente da glicemia de jejum***

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

##### ***Secreção de insulina dependente da glicemia pós-prandial***

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

##### ***Secreção de glucagon pós-prandial***

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

#### **Dapagliflozina**

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

O SGLT2 se expressa seletivamente nos rins, sem expressão detectada em mais de 70 outros tecidos incluindo o [fígado](https://consultaremedios.com.br/aparelho-digestivo/figado/c), músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. O SGLT2 é o transportador predominante responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta à circulação. Apesar da presença da [hiperglicemia](https://minutosaudavel.com.br/o-que-e-hiperglicemia-sintomas-tratamento-e-consequencias/) no diabetes *mellitus* tipo 2, a reabsorção da glicose filtrada continua. A dapagliflozina reduz o transporte tubular máximo de glicose em 55% e reduz a reabsorção renal de glicose de modo que a glicose aparece na urina em níveis normais de glicemia. Portanto, a dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicemia de jejum quanto os níveis de glicemia pós-prandial mediante redução da reabsorção renal de glicose levando à excreção urinária do excesso de glicose. Esta excreção de glicose (efeito glicosúrico é observada depois da primeira dose, é contínua ao longo do intervalo de 24 horas, e é mantida durante o tempo do tratamento. A quantidade de glicose removida pelos rins através deste mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Desta forma, em voluntários sadios com glicemia normal, a dapagliflozina tem baixa propensão de causar hipoglicemia. A dapagliflozina não diminui a produção endógena de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. A melhora na função da célula beta (HOMA-2) tem sido observada ao longo do tempo nos estudos clínicos com dapagliflozina.

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

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

### **Propriedades farmacodinâmicas**

#### **Saxagliptina**

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

#### **Dapagliflozina**

Aumentos na quantidade de glicose excretada na urina foram observados em indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 após a administração de dapagliflozina.

Aproximadamente 70 g de glicose foram excretados na urina por dia (correspondendo a 280 kcal/dia) com uma dose de 10 mg/dia de dapagliflozina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 por 12 semanas. Essa taxa de eliminação de glicose aproximou-se da excreção máxima de glicose observada na dose de 20 mg/dia de dapagliflozina. Evidências de excreção contínua de glicose foi observada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 que receberam dapagliflozina 10 mg/dia por até 2 anos.

Esta excreção urinária de glicose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e aumento do volume urinário. O aumento do volume urinário em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com 10 mg de dapagliflozina foi mantido por 12 semanas e atingiu aproximadamente 375 ml/dia.

O aumento do volume urinário foi associado a um pequeno e transitório aumento na excreção urinária de sódio que não foi associada a alterações nas concentrações séricas de sódio. A excreção urinária de ácido úrico também foi aumentada transitoriamente (por 3-7 dias) e acompanhada por uma redução na concentração sérica de ácido úrico. Em 24 semanas, as concentrações de ácido úrico sérico variaram de –48,3 a –18,3 micromols/l (–0,87 a –0,33 mg/dl).

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **Combinação saxagliptina/dapagliflozina**

A bioequivalência foi confirmada entre o comprimido de Saxagliptina + Dapagliflozina 5 mg/10 mg e os comprimidos individuais de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg após a administração de dose única no estado de jejum em voluntários sadios. A administração de Saxagliptina + Dapagliflozina com uma refeição rica em gorduras diminui a Cmax da dapagliflozina em até 35% e prolonga a Tmax em aproximadamente 1,5 hora, mas não altera a AUC quando comparado com o estado de jejum. Essas alterações não são consideradas clinicamente significativas. Não foi observado efeito da alimentação para a saxagliptina. Saxagliptina + Dapagliflozina pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### **Saxagliptina**

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

Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina a voluntários sadios, a meia-vida terminal média no plasma (t1/2) da saxagliptina foi de 2,5 horas e o valor médio da t1/2 para a inibição plasmática da DPP4 foi de 27 horas. A inibição da atividade plasmática da DPP4 pela saxagliptina por pelo menos 24 horas depois da administração oral de saxagliptina deve-se à alta potência, alta afinidade e ligação prolongada ao sítio ativo. Nenhum acúmulo considerável foi observado com a administração repetida uma vez ao dia, em qualquer nível de dose. Nenhuma dependência da dose e tempo foi observada na depuração da saxagliptina e seu principal metabólito ao longo de 14 dias da administração uma vez ao dia com doses de saxagliptina variando de 2,5 mg a 400 mg. Os resultados do modelo de exposição baseada na população sugerem que a farmacocinética da saxagliptina e seu principal metabólito foram semelhantes nos voluntários sadios e nos pacientes com diabetes tipo 2.

#### **Absorção**

##### ***Saxagliptina***

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

##### ***Dapagliflozina***

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

#### **Distribuição**

##### ***Saxagliptina***

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

##### ***Dapagliflozina***

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

#### **Metabolismo**

##### ***Saxagliptina***

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

##### ***Dapagliflozina***

A dapagliflozina é um glicosídeo ligado ao C, o que significa que um componente aglicona está ligado à glicose por uma ponte carbono-carbono, conferindo assim estabilidade contra as enzimas glicosidases. A média da meia-vida terminal no plasma (t1/2) para a dapagliflozina é de 12,9 horas após uma dose oral única da dapagliflozina 10 mg em voluntários sadios. A dapagliflozina é amplamente metabolizada, principalmente para produzir a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo, que é um metabólito inativo. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo representou 61% de uma dose de 50 mg [14C]-dapagliflozina, e é o componente relacionado ao medicamento predominante no plasma humano, representando 42% (com base na AUC [0-12 horas]) da radioatividade plasmática total, semelhante à 39% da contribuição do composto original. Com base na AUC, nenhum outro metabólito é responsável por > 5% da radioatividade plasmática total. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo ou outros metabólitos não contribuem para os efeitos de redução da glicose. A formação da dapagliflozina 3-Oglicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pela CYP é uma via de depuração menor em humanos.

#### **Excreção**

##### ***Saxagliptina***

A saxagliptina é eliminada tanto por via renal quanto hepática. Após uma dose única de 50 mg de 14C saxagliptina, 24%, 36%, e 75% da dose foi excretada na urina como saxagliptina, seu principal metabólito, e radioatividade total, respectivamente. A depuração renal média da saxagliptina (~230 ml/min) foi maior do que a média da taxa de filtração glomerular estimada (~120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa. Para o metabólito principal, os valores da depuração renal foram comparáveis à taxa de filtração glomerular estimada.

Um total de 22% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes, representando a fração da dose de saxagliptina excretada na bile e/ou como fármaco não absorvido pelo trato gastrointestinal.

##### ***Dapagliflozina***

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

#### **Farmacocinética do principal metabólito**

##### ***Saxagliptina***

Os valores da Cmax e AUC do metabólito principal da saxagliptina aumentou proporcionalmente à elevação da dose de saxagliptina. Após doses orais únicas de 2,5 mg a 400 mg de saxagliptina nos estados pós-alimentação ou jejum, a média dos valores da AUC para o metabólito principal foram de 2 a 7 vezes maiores que as exposições à saxagliptina original em uma base molar. Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina no estado pós-alimentação, a média do valor para a meia-vida terminal (t1/2) do metabólito principal foi 3,1 horas, e nenhum acúmulo considerável foi observado após a administração repetida uma vez ao dia para qualquer dose.

#### **Populações especiais**

##### ***Insuficiência renal***

###### **Combinação de saxagliptina/dapagliflozina**

Ver seção [Quais cuidados devo ter ao usar o Saxagliptina + Dapagliflozina?](https://consultaremedios.com.br/saxagliptina-dapagliflozina/pa#orientations-collapse).

###### **Saxagliptina**

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

O grau de insuficiência renal não afetou a Cmax da saxagliptina ou seu metabólito principal.

Nos pacientes com ClCr>50 ml/min (correspondente a TFGe ≥ 45 ml/min/1.73m2), os valores da AUC da saxagliptina e seu metabólito principal foram 1,2 e 1,7 vezes maiores, respectivamente, do que os valores da AUC em pacientes com função renal normal. Tais aumentos não são clinicamente relevantes, assim, não é recomendado ajuste de dose nos pacientes com TFGe ≥ 45 ml/min/1.73m2.

Em pacientes com com CrCL≤ 50 ml/min (correspondente a TFGe ≤ 45 ml/min/1,73 m2 ) ou em pacientes com DRT em [hemodiálise](https://consultaremedios.com.br/produtos-hospitalares/hemodialise/c), os valores da AUC da saxagliptina e seu metabólito principal foram de 2,1 a 4,5 vezes maiores, respectivamente, do que os valores da AUC em pacientes com função renal normal.

###### **Dapagliflozina**

Dapagliflozina não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (TFGe persistentemente < 45 ml/min/1,73m2 ou ClCr persistentemente < 60 ml/min). No estado de equilíbrio (20 mg de dapagliflozina uma vez ao dia por 7 dias), os pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve, moderada ou grave (determinado pela depuração de iohexol) tiveram exposições sistêmicas médias da dapagliflozina que foram 32%, 60%, e 87% maiores, respectivamente, que aquelas em pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal. Com dapagliflozina 20 mg uma vez ao dia, exposições sistêmicas maiores à dapagliflozina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiência renal não resultaram correspondentemente em maior depuração renal de glicose ou excreção de glicose em 24 horas. A depuração renal de glicose e a excreção de glicose em 24 horas foram menores nos pacientes com insuficiência renal moderada ou grave quando comparado aos pacientes com função renal normal ou insuficiência leve. A excreção urinária de glicose em 24 horas, no estado de equilíbrio, foi muito dependente da função renal, e 85, 52, 18, e 11 g de glicose/dia foi excretada por pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal, ou insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Não houve diferença na ligação da dapagliflozina às proteínas entre os grupos de insuficiência renal ou comparado com voluntários sadios. O impacto da hemodiálise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

##### ***Insuficiência hepática***

###### **Combinação saxagliptina/dapagliflozina**

Ver seção [Como usar o Saxagliptina + Dapagliflozina?](https://consultaremedios.com.br/saxagliptina-dapagliflozina/pa#dosage-collapse) - Insuficiência Hepática.

###### **Saxagliptina**

Nos pacientes com insuficiência hepática (Classes A, B e C de Child-Pugh), a média da Cmax e AUC da saxagliptina foi de até 8% e 77% mais alta, respectivamente, comparadas com controles sadios pareados após a administração de uma dose única de 10 mg de saxagliptina. A Cmax e AUC correspondentes do principal metabólito foram de até 59% e 33% menores, respectivamente, comparadas aos controles sadios pareados. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

###### **Dapagliflozina**

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

##### [***Índice de massa corporal***](https://minutosaudavel.com.br/como-calcular-imc/)

###### **Saxagliptina**

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

###### **Dapagliflozina**

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

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

##### ***Idosos***

###### **Combinação saxagliptina/dapagliflozina**

Ver seção [Quais cuidados devo ter ao usar o Saxagliptina + Dapagliflozina?](https://consultaremedios.com.br/saxagliptina-dapagliflozina/pa#orientations-collapse).

###### **Saxagliptina**

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

###### **Dapagliflozina**

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

##### ***Pediatria e adolescentes***

A farmacocinética na população pediátrica não foi estudada.

##### ***Sexo***

###### **Combinação saxagliptina/dapagliflozina**

Saxagliptina + Dapagliflozina pode ser utilizado independentemente do sexo.

###### **Saxagliptina**

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

###### **Dapagliflozina**

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

##### ***Raça***

###### **Combinação saxagliptina/dapagliflozina**

Saxagliptina + Dapagliflozina pode ser utilizado independentemente da raça.

###### **Saxagliptina**

A análise do modelo de exposição comparou a farmacocinética da saxagliptina e seu metabólito principal em 309 pacientes brancos com 105 pacientes não brancos (consistindo de seis grupos raciais). Nenhuma diferença significativa na farmacocinética da saxagliptina e seu metabólito principal foi detectada entre essas duas populações.

###### **Dapagliflozina**

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

### **Dados de Segurança Pré-clínicos**

#### **Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade**

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

##### ***Saxagliptina***

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

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

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

##### ***Dapagliflozina***

A dapagliflozina não induziu tumores em camundongos ou ratos em qualquer uma das doses avaliadas nos estudos de carcinogenicidade de dois anos. As doses orais em camundongos consistiram de 5, 15, e 40 mg/kg/dia nos machos, e 2, 10, e 20 mg/kg/dia nas fêmeas; e as doses orais nos ratos foram de 0,5, 2, e 10 mg/kg/dia para ambos, machos e fêmeas. As maiores doses avaliadas em camundongos foram equivalentes a AUC de múltiplas exposições de aproximadamente 72× (machos) e 105× (fêmeas) a AUC em humanos na DMRH (dose máxima recomendada para humanos) de 10 mg/dia. Em ratos, a AUC das exposições foram de aproximadamente 131× (machos) e 186× (fêmeas) a AUC na DMRH em humanos.

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

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

A dapagliflozina e seu principal metabólito humano (3-O-glicuronídeo) não aumentaram o crescimento *in vitro* de seis linhagens de células de carcinomas de célula transicional (TCC) de bexiga urinária em humanos em concentrações ≥ 100 × Cmax em humanos na DMRH. Em um estudo de xenoenxerto em camundongo, a dapagliflozina administrada diariamente a camundongos nude machos e fêmeas implantados com tumores TCC humanos não aumentou significativamente o tamanho dos tumores em exposições de até 75 × e até 0,9 × exposições clínicas na DMRH para dapagliflozina e seu metabólito 3-O-glicuronideo, respectivamente. Esses estudos fornecem evidências de que a dapagliflozina e seu principal metabólito humano não aumentam o crescimento do tumor vesical.

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

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

#### **Teratogenicidade e diminuição do desenvolvimento inicial**

##### ***Saxagliptina***

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

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

##### ***Dapagliflozina***

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

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

Em um estudo separado de desenvolvimento pré-natal e pós-natal, ratas prenhes receberam as doses a partir do dia 6 da gestação (GD) até o PN 21 (também em doses de 1, 15, ou 75 mg/kg/dia), e os filhotes foram indiretamente expostos *in útero* e durante toda a lactação. Um estudo satélite foi realizado para avaliar as exposições à dapagliflozina no leite e filhotes. Novamente foi observada maior incidência ou gravidade de dilatação da pelve renal na prole adulta das fêmeas tratadas, ainda que somente com a dose de 75 mg/kg/dia (as exposições associadas da fêmea prenhe e dos filhotes à dapagliflozina foram 1415× e 137×, respectivamente os valores na DHMR em humanos). Toxicidade adicional para o desenvolvimento foi limitada a reduções no peso corporal da prole relacionadas à dose e observadas apenas em doses ≥ 15 mg/kg/dia (associada com exposições da prole que são ≥ 29× os valores humanos na DMRH). Toxicidade materna foi evidente apenas com a dose de 75 mg/kg/dia, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimento no início da dose. O nível sem efeito adverso (NOAEL) para toxicidade no desenvolvimento, 1 mg/kg/dia, está associada com exposição sistêmica múltipla que é aproximadamente 19× o valor na DMRH.

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

#### **Toxicologia animal**

##### ***Saxagliptina***

A saxagliptina produziu alterações na pele (crostas e/ou ulceração) das extremidades (cauda, dedos, escroto e/ou focinho) e infiltração celular mononuclear microscópica e inflamação em macacos cynomolgus em doses ≥ 2 mg/kg/dia por um a três meses (≥ 7 vezes a exposição humana na DHR). Em um estudo de três meses, na dose de 3 mg/kg/dia (≥ 20 vezes a exposição na DHR) a cicatrização da pele durante o período de administração foi observada com recuperação completa da pele e das alterações microscópicas após um período de recuperação sem o medicamento. Os infiltrados de células mononucleares ou inflamação são considerados como uma exacerbação das alterações de base comumente observadas em macacos. O nível sem efeito para a pele e alterações microscópicas é de 0,3 mg/kg/dia (uma [fêmea] a três [machos] vezes a DHR). Lesões de pele semelhantes não foram observadas em camundongos, ratos ou cães em exposições até 1210, 2300, ou 55 vezes a exposição humana na DHR, respectivamente. As correlações clínicas das lesões da pele em macacos não foram observadas nos estudos clínicos de saxagliptina em humanos. A saxagliptina produziu fezes com sangue / muco em cães (em exposições ≥ 19 vezes a DHR), com um nível sem efeito de 4 vezes a DHR.

##### ***Dapagliflozina***

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

##### ***Combinação saxagliptina/dapagliflozina***

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

## Como devo armazenar o Qtern?

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

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

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

### **Características do medicamento**

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## Dizeres Legais do Qtern

MS - 1.1618.0273

Farm. Resp.:

Mauricio Rivas Marante

CRF-SP nº 28.847

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Mount Vernon

Estados Unidos da América

Embalado por:

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

Södertälje -Suécia

Importado pela:

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9

Cotia - SP

CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

SAC:

0800 014 5578

Venda sob prescrição médica.

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

**Quer saber mais?**

[Consulte também a Bula do Saxagliptina + Dapagliflozina](https://consultaremedios.com.br/saxagliptina-dapagliflozina/bula)

O conteúdo desta bula foi extraído manualmente da bula original, sob supervisão técnica da farmacêutica responsável: Dra. Francielle Tatiana Mathias CRF/PR 24612. Consulte a [bula original](https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Qtern-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1593621041&embedded=true). Última atualização: 01 de Julho de 2020



[Dra. Francielle Tatiana Mathias](https://consultaremedios.com.br/quem-somos#sectionPharmaceutic)CRF/PR 24612Farmacêutica responsável