



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

BUENOS AIRES, **1 JUN 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002217-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

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

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

0

27



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

57



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Por ello;

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KOMBIGLYZE XR y nombre/s genérico/s SAXAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002217-11-8

DISPOSICIÓN N°: 3 8 7 3

*[Firma]*  
Dr. **ANTO ALORSINGER**  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

*[Firma]*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **3873**

Nombre comercial: KOMBIGLYZE XR

Nombre/s genérico/s: SAXAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS  
SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT  
VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS Nº  
1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

U Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KOMBIGLYZE XR.

Clasificación ATC: A10BD.

*H M*



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2, CUANDO RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON LA ASOCIACION DE SAXAGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 500 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 500 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 102 MG, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 MG, OPADRY II BLANCO 119 MG, HIPROMELOSA 2910 10 MG, HIPROMELOSA 2208 358 MG, OPADRY II CAMELO 33 MG, OPACODE 0.03 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 21 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

0

g m



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS  
SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT  
VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS N°  
1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KOMBIGLYZE XR.

Clasificación ATC: A10BD.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL  
EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON  
DIABETES TIPO 2, CUANDO RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON LA  
ASOCIACION DE SAXAGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de  
CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE  
SAXAGLIPTINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5

AM



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Genérico/s: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 MG, OPADRY II BLANCO 150.5 MG, OPADRY II ROSA 48 MG, HIPROMELOSA 2208 393 MG, OPACODE 0.03 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 21 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

*Handwritten initials*





2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A. 7.*

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS Nº 1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KOMBIGLYZE XR.

Clasificación ATC: A10BD.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2, CUANDO RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON LA ASOCIACION DE SAXAGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 2.79 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 2.5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 2.79 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 2.5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 MG, OPADRY II BLANCO 150.5 MG, HIPROMELOSA 2208 393 MG, OPADRY II AMARILLO 48 MG, OPACODE 0.03 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

5.

Am



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 21 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS N° 1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **3 8 7 3**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



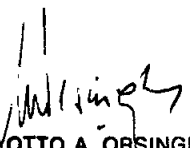


2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3873

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002217-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3873, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por BRISTOL - MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KOMBIGLYZE XR

Nombre/s genérico/s: SAXAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS N° 1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KOMBIGLYZE XR.

Clasificación ATC: A10BD.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2, CUANDO RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON LA ASOCIACION DE SAXAGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 500 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 500 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 102 MG, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 MG, OPADRY II BLANCO 119 MG, HIPROMELOSA 2910 10 MG, HIPROMELOSA 2208 358 MG, OPADRY II CAMELO 33 MG, OPACODE 0.03 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 21 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST, MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS Nº 1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KOMBIGLYZE XR.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Clasificación ATC: A10BD.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2, CUANDO RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON LA ASOCIACION DE SAXAGLIPTINA Y METFORMINA.

Concentración/es: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 5.58 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 MG, OPADRY II BLANCO 150.5 MG, OPADRY II ROSA 48 MG, HIPROMELOSA 2208 393 MG, OPACODE 0.03 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Período de vida Útil: 21 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS  
SQUIBB COMPANY.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST,  
MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE  
AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS  
Nº 1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS  
AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KOMBIGLYZE XR.

Clasificación ATC: A10BD.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL  
EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON  
DIABETES TIPO 2, CUANDO RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON LA  
ASOCIACION DE SAXAGLIPTINA Y METFORMINA.

5.

↙





2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Concentración/es: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 2.79 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 2.5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 1000 MG de METFORMINA CLORHIDRATO, 2.79 MG de CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO (EQUIVALENTE A 2.5 mg DE SAXAGLIPTINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 50 MG, OPADRY II BLANCO 150.5 MG, HIPROMELOSA 2208 393 MG, OPADRY II AMARILLO 48 MG, OPACODE 0.03 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 21 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL - MYERS  
SQUIBB COMPANY.

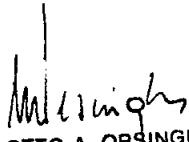
Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601 HIGHWAY 62 EAST,  
MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS DE NORTE  
AMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS  
Nº 1113, LUIS GUILLON, ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS  
AIRES.

Se extiende a BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. el Certificado Nº  
**56293**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del  
mes de **- 1 JUN 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a  
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **3873**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENIOR  
A.N.M.A.T.

3' 8 7 3



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**



**PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE**

28 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 2,5 mg/ 1000 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 2,79 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 2,5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo.

Consérvase a temperatura ambiente a no más de 30° C.  
Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.  
Su venta requiere receta médica.  
Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620  
Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.  
**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

**Argentina**

Certificado N°:  
Industria Norteamericana.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.  
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.  
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**Chile**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

**Colombia**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

**Perú**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

**Venezuela**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 56 comprimidos**

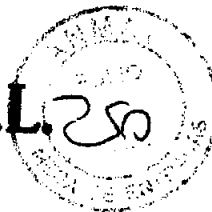
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MAHIA BELEN PONT  
Aboderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

3873



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**



**PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE**

14 comprimidos recubiertos

**Kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 5 mg/ 500 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Via de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Su venta requiere receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

**Argentina**

Certificado N°:

Industria Norteamericana.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**Chile**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

**Colombia**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

**Perú**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

**Venezuela**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote:

Fabr.:

Exp.:

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 28 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



3 8 7 3  
**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**



PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE

14 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 5 mg/ 1000 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro rojo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Su venta requiere receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

**Argentina**

Certificado N°:

Industria Norteamericana.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**Chile**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

**Colombia**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

**Perú**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

**Venezuela**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote: .

Fabr.: .

Exp.: .

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 28 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARLA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adriana P. Pugliarello  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



## PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE

14 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl) 5 mg/ 1000 mg**  
 Comprimidos recubiertos  
 Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro rojo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.

Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.

Su venta requiere receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.  
**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

### Argentina

Certificado N°:

Industria Norteamericana.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

### Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

### Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

### Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

### Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote: .

Fabr.: .

Exp.: .

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 28 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONI  
 Aboderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

3873



**PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE**

28 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 2,5 mg/ 1000 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 2,79 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 2,5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.  
Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.  
Su venta requiere receta médica.  
Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620  
Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.  
**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

**Argentina**  
Certificado N°:  
Industria Norteamericana.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.  
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.  
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**Chile**  
Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

**Colombia**  
Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

**Perú**  
Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

**Venezuela**  
Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 56 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Abel M. Marquez  
Farmacéutico  
Coordinador Técnico



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



## PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE

28 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 2,5 mg/ 1000 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 2,79 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 2,5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.  
Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.  
Su venta requiere receta médica.  
Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620  
Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.  
**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

### Argentina

Certificado N°:  
Industria Norteamericana.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.  
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.  
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

### Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

### Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

### Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

### Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 56 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA MONTE  
Apoderada

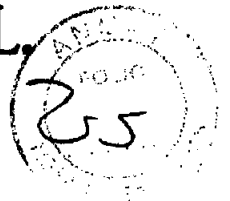
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



5873



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**



**PROYECTO DE ROTULO - ESTUCHE**

14 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 5 mg/ 500 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.  
Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.  
Su venta requiere receta médica.  
Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.  
**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

**Argentina**

Certificado N°:  
Industria Norteamericana.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.  
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.  
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**Chile**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

**Colombia**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

**Perú**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

**Venezuela**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Arquezo  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 28 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



5873  
**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**



**PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE**

14 comprimidos recubiertos

**kombiglyze XR**  
**(saxagliptina y metformina HCl\*) 5 mg/ 500 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral.

Kombiglyze es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.  
Información Adicional: Ver inserto/prospecto/instructivo.  
Su venta requiere receta médica.  
Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Hecho/Fabricado en EEUU por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por: Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.  
**\*Metformina HCl de liberación prolongada**

**Argentina**

Certificado N°:  
Industria Norteamericana.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Venta bajo receta.  
Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.  
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**Chile**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

**Colombia**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

**Perú**

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

**Venezuela**

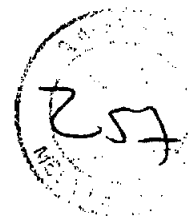
Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Lote:  
Fabr.:  
Exp.:

**Nota: La misma información se encuentra en la presentación de 28 comprimidos**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**MAHIA BELEN PONT**  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**Adolfo M. Marquez**  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



## PROYECTO DE PROSPECTO

**KOMBIGLYZE™ XR**

**(SAXAGLIPTINA Y METFORMINA HCL) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**


### **ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA**

La acidosis láctica es una complicación rara, pero grave, que puede presentarse debido a la acumulación de metformina. El riesgo aumenta en caso de sepsis, deshidratación, consumo excesivo de alcohol, deficiencia hepática, deficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva aguda.

El comienzo de la acidosis láctica es a menudo imperceptible pues sólo se acompaña de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad para respirar, aumento de la somnolencia y molestias abdominales inespecíficas.

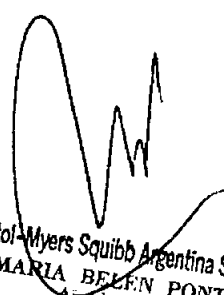
Las alteraciones de laboratorio incluyen pH bajo, aumento de la brecha aniónica y concentración elevada de lactato en sangre.

Si se sospecha de acidosis, se debe interrumpir el tratamiento con KOMBIGLYZE XR y hospitalizar al paciente de inmediato. [Ver *Advertencias y precauciones (5.1).*]

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

1/42

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

258

Cada comprimido recubierto de 5 mg/ 500 mg contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica (50,0 mg), hipromelosa 2208 (358,0 mg), estearato de magnesio (3,5 mg), celulosa microcristalina (102,0 mg), hipromelosa 2910 (10,0 mg), Opadry II Blanco<sup>a</sup> (119,0 mg), Opadry II Caramelo<sup>b</sup> (33,0 mg) y Opacode<sup>c</sup> (0,03 mg).

Cada comprimido recubierto de 5 mg/ 1000 mg contiene 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica (50,0 mg), hipromelosa 2208 (393,0 mg), estearato de magnesio (7,0 mg), Opadry II Blanco<sup>a</sup> (150,5 mg), Opadry II Rosado<sup>d</sup> (48,0 mg) y Opacode<sup>e</sup> (0,03 mg).

Cada comprimido recubierto de 2,5 mg/ 1000 mg contiene 2,79 mg de clorhidrato de saxagliptina (anhidro) equivalentes a 2,5 mg de saxagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica (50,0 mg), hipromelosa 2208 (393,0 mg), estearato de magnesio (7,0 mg), Opadry II Blanco<sup>a</sup> (150,5 mg), Opadry II Amarillo<sup>e</sup> (48,0 mg) y Opacode<sup>c</sup> (0,03 mg).

- <sup>a</sup> alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio y talco.
- <sup>b</sup> alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.
- <sup>c</sup> laca aluminica azul FD&C #2 (indigo carmín) y esmalte de goma laqueada como sólidos, y etanol, propilenglicol, alcohol n-butyl, hidróxido de amonio y alcohol isopropílico como solventes. Los solventes se eliminan durante el secado.
- <sup>d</sup> alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro rojo.
- <sup>e</sup> alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral.

Válido para Argentina: Código ATC: A10BD

**Nota:** Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa de prescripción por no ser aplicables.

1. INDICACIONES Y USO

KOMBIGLYZE<sup>TM</sup> XR está indicado en complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2, cuando resulta apropiado el tratamiento con la asociación de saxagliptina y metformina. [Ver Estudios clínicos (14).]

1.1 Limitaciones de uso importantes

KOMBIGLYZE XR no debe usarse para el tratamiento de la diabetes tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adicto a Farmacéutico  
Coordinador Técnico

Maria Belén Pont  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELÉN PONT  
ApoDERADA



KOMBIGLYZE XR no se ha estudiado en asociación con la insulina.

## 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis recomendada

La posología de KOMBIGLYZE XR debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, de la eficacia y de la tolerabilidad. En general, KOMBIGLYZE XR debe administrarse una vez al día con la cena, ajustando progresivamente la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina. Existen las siguientes formas farmacéuticas:

- Comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) de 5 mg/500 mg
- Comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) de 5 mg/1000 mg
- Comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) de 2,5 mg/1000 mg

En los pacientes que necesitan 5 mg de saxagliptina y que no están recibiendo un tratamiento con la metformina, la dosis inicial recomendada de KOMBIGLYZE XR es de 5 mg de saxagliptina / 500 mg de metformina de liberación prolongada una vez al día, aumentando la dosis progresivamente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales causados por la metformina.

En los pacientes ya tratados con la metformina, la dosis de KOMBIGLYZE XR debe suministrar la misma dosis de metformina que tomaba el paciente anteriormente o la dosis más cercana que sea adecuada desde el punto de vista terapéutico. Al cambiar de la metformina de liberación inmediata a la metformina de liberación prolongada, el control glucémico debe vigilarse de cerca efectuando los ajustes de la dosis que correspondan.

Los pacientes que necesitan 2,5 mg de saxagliptina en asociación con la metformina de liberación prolongada pueden tomar comprimidos KOMBIGLYZE XR de 2,5 mg/1000 mg. Los pacientes que necesitan 2,5 mg de saxagliptina y que no tomaban metformina anteriormente o que necesitan una dosis de metformina superior a 1000 mg, deben tomar cada fármaco individualmente.

Las dosis diarias máximas recomendadas son 5 mg de saxagliptina y 2000 mg de metformina de liberación prolongada.

No se han realizado estudios para examinar específicamente la seguridad y la eficacia de KOMBIGLYZE XR en pacientes que antes tomaban otros antihiperoglucemiantes y que los han reemplazado por KOMBIGLYZE XR. Cualquier modificación del tratamiento de la diabetes tipo 2 debe hacerse con cuidado y con una supervisión adecuada ya que pueden producirse cambios en el control glucémico.

**Se debe informar a los pacientes que los comprimidos KOMBIGLYZE XR deben tomarse enteros y que nunca deben triturarse, dividirse ni masticarse. Ocasionalmente,**

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

3/42  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



los ingredientes inactivos de KOMBIGLYZE XR se eliminan en las heces en forma de una masa blanda e hidratada que puede parecerse al comprimido original.

## 2.2 Inhibidores potentes de las formas CYP3A4/5

La dosis máxima recomendada de saxagliptina es de 2,5 mg una vez al día cuando se coadministra con inhibidores potentes de las formas 3A4/5 del citocromo P450 (CYP3A4/5) (p. ej., ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). En estos pacientes, la dosis de KOMBIGLYZE XR debe limitarse a 2,5 mg/1000 mg una vez al día. [Ver *Posología y administración* (2.1), *Interacciones medicamentosas* (7.1) y *Farmacología clínica* (12.3).]

## 3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Los comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) de 5 mg/500 mg son comprimidos recubiertos de color marrón claro a marrón, biconvexos, en forma de cápsula, con la marca "5/500" impresa de un lado y "4221" en el reverso, con tinta de color azul.
- Los comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) de 5 mg/1000 mg son comprimidos recubiertos de color rosado, biconvexos, en forma de cápsula, con la marca "5/1000" impresa de un lado y "4223" en el reverso, con tinta de color azul.
- Los comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) de 2,5 mg/1000 mg son comprimidos recubiertos de color amarillo pálido a amarillo claro, biconvexos, en forma de cápsula, con la marca "2,5/1000" impresa de un lado y "4222" en el reverso, con tinta de color azul.

## 4. CONTRAINDICACIONES

KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) está contraindicado en pacientes con antecedentes de cualquier reacción grave por hipersensibilidad a KOMBIGLYZE XR, saxagliptina o clorhidrato de metformina.

KOMBIGLYZE XR también está contraindicado en pacientes con:

- Deficiencia renal (p. ej., concentración sérica de creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl en los varones o  $\geq 1,4$  mg/dl en las mujeres, o depuración de creatinina anormal), que también puede ser consecuencia de afecciones como colapso (shock) cardiovascular, infarto agudo de miocardio y septicemia.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética (ésta última debe tratarse con insulina).

KOMBIGLYZE XR debe interrumpirse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados porque el uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal [ver *Advertencias y precauciones* (5.10)].

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adrián M. Marquez  
Farmacólogo  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Acreditada



## 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede producirse debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con KOMBIGLYZE XR; cuando ocurre, es mortal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede presentarse en asociación con una serie de trastornos fisiopatológicos, incluida la diabetes mellitus, y en cualquier contexto de hipoxemia e hipoperfusión tisular importante. La acidosis láctica se caracteriza por concentraciones sanguíneas elevadas de lactato ( $>5$  mmol/L), disminución del pH de la sangre, alteraciones electrolíticas con aumento de la brecha aniónica y aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la causa de la acidosis láctica se relaciona con la metformina, las concentraciones plasmáticas de metformina suelen ser  $> 5$   $\mu\text{g/ml}$ .

La incidencia de acidosis láctica en pacientes que reciben el clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 años-paciente, con aproximadamente 0,015 casos mortales/1000 años-paciente). No hubo informes de acidosis láctica en más de 20.000 años-paciente de exposición a la metformina en el marco de ensayos clínicos. Se han notificado casos principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa (lo que incluye la nefropatía intrínseca y la hipoperfusión renal), a menudo en el contexto de múltiples problemas médicos o quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos coadministrados. Tienen un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren un tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable que presentan un riesgo de hipoperfusión e hipoxemia. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica en pacientes que toman la metformina puede reducirse significativamente gracias a una supervisión regular de la función renal y al uso de la dosis mínima de metformina que sea eficaz. En particular, el tratamiento de los pacientes de edad avanzada requiere una vigilancia cuidadosa de la función renal. El tratamiento con la metformina no debe iniciarse en pacientes  $\geq 80$  años de edad a menos que la medición de la depuración de creatinina indique la ausencia de disfunción renal, ya que esos pacientes son más propensos a desarrollar acidosis láctica. Además, la metformina debe interrumpirse sin demora en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que una disfunción hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, la metformina debe evitarse normalmente en pacientes con signos clínicos o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso durante el tratamiento con la metformina ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, se deberá interrumpir temporalmente la metformina antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica [ver *Advertencias y precauciones* (5.2, 5.5, 5.6, 5.10)].

El comienzo de la acidosis láctica es a menudo imperceptible pues sólo se acompaña de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad para respirar, aumento de la somnolencia y molestias abdominales inespecíficas. En caso de acidosis más intensa puede haber hipotermia, hipotensión y bradicardias resistentes. El paciente y su médico deben conocer la posible importancia de dichos síntomas y, si aparecen, el paciente debe notificarlos de inmediato al médico [ver *Advertencias y precauciones* (5.11)]. Se debe retirar la metformina hasta que se aclare la situación. Puede ser útil determinar las concentraciones

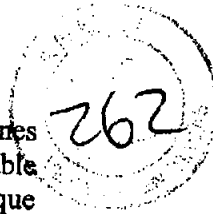
Kombiglyze XR Versión#11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2011

Código CV.000-620-072.2.0

5/12  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo G. Marquez  
Farmacólogo  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA ELEEN PONT  
Asesora



séricas de electrolitos, cetonas, glucemia y, si está indicado, el pH y las concentraciones sanguíneas de lactato e incluso de metformina. Una vez que el estado del paciente sea estable con una dosis dada de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son frecuentes al comienzo del tratamiento, se relacionen con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

En pacientes que toman metformina, las concentraciones de lactato en el plasma venoso medidas en ayunas, que superan el límite superior normal pero que son inferiores a 5 mmol/L, no indican necesariamente una acidosis láctica inminente y pueden explicarse por otros mecanismos, como diabetes descompensada u obesidad, actividad física extenuante o problemas técnicos al manipular la muestra. [Ver *Advertencias y precauciones* (5.7).]

Debe sospecharse de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presente signos de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica constituye una emergencia médica que debe tratarse en el hospital. Si un paciente presenta acidosis láctica durante el tratamiento con la metformina, ésta debe interrumpirse de inmediato, instaurando medidas generales de apoyo sin demora. Como el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una pronta hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Dicho tratamiento a menudo logra una rápida desaparición de los síntomas y la recuperación del paciente [ver *Contraindicaciones* (4) y *Advertencias y precauciones* (5.5, 5.6, 5.9, 5.10, 5.11)].

### 5.2 Evaluación de la función renal

Como la metformina se excreta considerablemente por la vía renal, el riesgo de acumulación y de acidosis láctica aumenta con el grado de deficiencia renal. Por ende, KOMBIGLYZE XR está contraindicado en pacientes con deficiencia renal [ver *Contraindicaciones* (4)].

Antes de comenzar el tratamiento con KOMBIGLYZE XR, y luego por lo menos una vez al año, se debe comprobar que la función renal sea normal. Cuando sea previsible el desarrollo de deficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se debe evaluar la función renal con más frecuencia y suspender el tratamiento con KOMBIGLYZE XR si se observan signos de deficiencia renal.

### 5.3 Deficiencia hepática

Dado que el tratamiento con metformina en pacientes con deficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, no se recomienda usar KOMBIGLYZE XR en tales pacientes.

### 5.4 Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración sobre la metformina, las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> disminuyeron con respecto a los niveles normales en aproximadamente el 7% de los pacientes, sin que se observaran manifestaciones clínicas. No obstante, tal disminución, posiblemente debida a una interferencia entre el complejo vitamina B<sub>12</sub> - factor intrínseco y la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, muy rara vez se asocia con anemia y parece ser rápidamente reversible tras la retirada de la metformina o la administración de suplementos de vitamina B<sub>12</sub>. Se aconseja medir cada año los parámetros

Kombiglyze XR Versión #11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisión 6/42

Código CV.000-620-072-7

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo O. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELÉN PONT  
A. Belén



hematológicos en los pacientes que reciben KOMBIGLYZE XR, investigando y tratando adecuadamente cualquier anomalía aparente [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Ciertas personas (aquellas con un consumo o absorción insuficientes de vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> por debajo de los valores normales. En estos pacientes, pueden ser útiles mediciones regulares de las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> cada 2 a 3 años.

### 5.5 Consumo de alcohol

Dado que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato, se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso durante el tratamiento con KOMBIGLYZE XR.

### 5.6 Procedimientos quirúrgicos

El uso de KOMBIGLYZE XR deberá suspenderse temporalmente antes de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto en procedimientos menores que no requieren restricciones del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta que el paciente vuelva a alimentarse por vía oral y que se haya determinado que su función renal es normal.

### 5.7 Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Si un paciente cuya diabetes tipo 2 estaba bien controlada previamente con KOMBIGLYZE XR desarrolla alteraciones de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente un cuadro clínico impreciso y mal definido), deberá ser evaluado sin demora a fin de detectar posibles signos de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, pH y concentraciones de lactato, piruvato y metformina en la sangre. Si el paciente presenta alguna de las dos formas de acidosis, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con KOMBIGLYZE XR e instaurar otras medidas correctivas apropiadas.

### 5.8 Uso con medicamentos que son causa conocida de hipoglucemia

#### *Saxagliptina*

Los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, cuando se usan en asociación con la saxagliptina, es posible que se requiera una dosis más baja del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. [Ver *Reacciones Adversas (6.1)*.]

#### *Clorhidrato de metformina*

En circunstancias normales de uso, no se produce hipoglucemia en pacientes que reciben la metformina sola, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es insuficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un aumento de la ingesta calórica o en caso de coadministración con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o con etanol. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación por alcohol son particularmente vulnerables a los efectos hipoglucemiantes. Puede ser difícil reconocer la hipoglucemia en personas de edad avanzada y en personas que toman bloqueantes betaadrenérgicos.

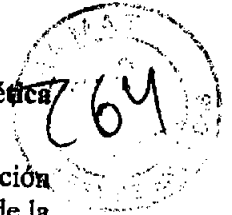
Kombiglyze XR Versión #11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010

Código CV.000-620-072.2.0

7/12  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marques  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Aptoruda



### 5.9 Medicamentos concomitantes que afectan la función renal o la farmacocinética de la metformina

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir en la farmacocinética de la metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal [ver *Interacciones medicamentosas* (7.2)].

### 5.10 Estudios radiológicos con medios de contraste intravasculares yodados

Los estudios con medios de contraste intravasculares yodados pueden provocar una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes tratados con la metformina [ver *Contraindicaciones* (4)]. Por lo tanto, en los pacientes en los que esté previsto realizar un estudio de ese tipo, el tratamiento con KOMBIGLYZE XR debe interrumpirse temporalmente al momento del procedimiento o antes, no debe usarse durante las 48 horas posteriores al mismo y no debe reanudarse hasta que se haya comprobado que la función renal ha vuelto a la normalidad.

### 5.11 Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden provocar azotemia prerrenal. Cuando dichos acontecimientos ocurren en pacientes tratados con KOMBIGLYZE XR, éste debería interrumpirse inmediatamente.

### 5.12 Efectos macrovasculares

No hay estudios clínicos que hayan demostrado de manera concluyente una reducción del riesgo macrovascular con KOMBIGLYZE XR ni con cualquier otro fármaco antidiabético.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la frecuencia registrada en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no concuerde con la frecuencia observada en la práctica.

### Monoterapia y adición de la saxagliptina al tratamiento con otro fármaco

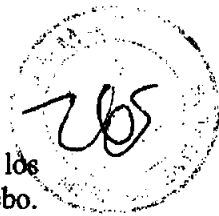
#### *Clorhidrato de metformina*

En los ensayos controlados con placebo sobre la monoterapia con la metformina de liberación prolongada, se notificaron diarrea y náuseas/vómitos en más del 5% de los pacientes tratados con la metformina, y la frecuencia fue mayor que en los pacientes que recibieron un placebo (9,6% frente al 2,6% en el caso de la diarrea y 6,5% frente al 1,5% en el caso de las náuseas/vómitos). La diarrea provocó la suspensión del medicamento en investigación en el 0,6% de los pacientes tratados con la metformina de liberación prolongada.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

8/42  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marqués 2010  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



### Saxagliptina

En dos ensayos controlados con placebo sobre la monoterapia de 24 semanas de duración, los pacientes recibieron 2,5 mg de saxagliptina al día, 5 mg de saxagliptina al día o un placebo. También se realizaron tres ensayos controlados con placebo de 24 semanas sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con otro fármaco: uno con la metformina de liberación inmediata, otro con una tiazolidindiona (pioglitazona o rosiglitazona) y otro con la gliburida. En estos tres ensayos, los pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos de tratamiento: adición de 2,5 mg de saxagliptina al día, adición de 5 mg de saxagliptina al día o adición de un placebo. Se incluyó un grupo de tratamiento con 10 mg de saxagliptina en uno de los ensayos sobre la monoterapia y en el ensayo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata.

En un análisis predefinido que combinó los datos del periodo de 24 semanas de los dos ensayos sobre la monoterapia (independientemente del rescate glucémico), del ensayo sobre la adición de la saxagliptina a la metformina de liberación inmediata, del ensayo sobre la adición de la saxagliptina a una tiazolidindiona (TZD) y del ensayo sobre la adición de la saxagliptina a la gliburida, la incidencia total de eventos adversos en los pacientes tratados con 2,5 mg y 5 mg de saxagliptina fue similar a la del grupo placebo (72,0% y 72,2% frente al 70,6%, respectivamente). El tratamiento tuvo que suspenderse debido a eventos adversos en el 2,2%, 3,3% y 1,8% de los pacientes que recibieron 2,5 mg de saxagliptina, 5 mg de saxagliptina y el placebo, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes (notificadas por lo menos en 2 pacientes tratados con 2,5 mg de saxagliptina o por lo menos en 2 pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina) que provocaron la interrupción prematura del tratamiento fueron linfopenia (0,1% y 0,5% frente al 0%, respectivamente), erupción cutánea (0,2% y 0,3% frente al 0,3%), aumento de la creatinemia (0,3% y 0% frente al 0%) y aumento de la concentración sanguínea de creatinfosfoquinasa (0,1% y 0,2% frente al 0%). La Tabla 1 presenta las reacciones adversas incluidas en este análisis combinado, que se notificaron (independientemente de la evaluación de la relación causal por parte del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina, y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con el placebo.

**Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de la relación causal por parte del investigador) notificadas \* en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina en los ensayos controlados con placebo\* y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con el placebo**

	Número (%) de pacientes	
	5 mg de saxagliptina N = 882	Placebo N = 799
Infección de las vías respiratorias superiores	68 (7,7)	61 (7,6)
Infección urinaria	60 (6,8)	49 (6,1)
Cefalea	57 (6,5)	47 (5,9)

\* Los cinco ensayos controlados con placebo incluyen dos ensayos sobre la monoterapia y uno sobre la adición de la saxagliptina a cada uno de los siguientes fármacos: metformina, tiazolidindiona o gliburida. La tabla muestra los datos de las 24 semanas independientemente del rescate glucémico.

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

9/42  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marouzzi  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Aptoderada

En los pacientes tratados con 2,5 mg de saxagliptina, la cefalea (6,5%) fue la única reacción adversa notificada con una frecuencia  $\geq 5\%$  y más frecuente que en el grupo placebo.

En este análisis combinado, las reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con 2,5 mg de saxagliptina o 5 mg de saxagliptina y cuya frecuencia fue al menos 1% mayor que con el placebo, consistieron en: sinusitis (2,9% y 2,6% frente al 1,6%, respectivamente), dolor abdominal (2,4% y 1,7% frente al 0,5%), gastroenteritis (1,9% y 2,3% frente al 0,9%) y vómitos (2,2% y 2,3% frente al 1,3%).

La incidencia de fracturas fue de 1,0 y 0,6 por cada 100 años-paciente, respectivamente, con la saxagliptina (análisis combinado de las dosis de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg) y con el placebo. La incidencia de fracturas no aumentó con el tiempo en los pacientes que recibieron la saxagliptina. No se ha establecido la relación causal, y los estudios preclínicos no han revelado efectos adversos de la saxagliptina en los huesos.

Durante el programa clínico se observó un caso de trombocitopenia compatible con un diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. Se desconoce la relación de este evento con la saxagliptina.

#### Reacciones adversas asociadas con la saxagliptina al coadministrarla con la metformina de liberación inmediata en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas notificadas (independientemente de la evaluación de la relación causal por parte del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes que participaron en un ensayo adicional controlado con un fármaco de referencia de 24 semanas de duración, sobre la coadministración de saxagliptina y metformina en pacientes sin tratamiento previo.

**Tabla 2: Coadministración de la saxagliptina y la metformina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo: reacciones adversas notificadas (independientemente de la evaluación de la relación causal por parte del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron la combinación de 5 mg de saxagliptina y metformina de liberación inmediata (y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con la metformina de liberación inmediata sola)**

	Número (%) de pacientes	
	5 mg de saxagliptina + metformina* N = 320	Placebo + metformina* N = 328
Cefalea	24 (7,5)	17 (5,2)
Rinofaringitis	22 (6,9)	13 (4,0)

\* La dosis inicial de metformina de liberación inmediata fue de 500 mg al día y luego se aumentó progresivamente hasta llegar a un máximo de 2000 mg al día.

En los pacientes tratados con la combinación de saxagliptina y metformina de liberación inmediata, ya sea añadiendo la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata o coadministrando los dos medicamentos a pacientes sin tratamiento previo, la diarrea fue la única reacción adversa gastrointestinal que se registró en  $\geq 5\%$  de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento de los dos estudios. En el ensayo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con metformina de liberación inmediata, la incidencia de diarrea

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Nueva York, NY, 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Martínez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apodcrada

fue del 9,9%, 5,8% y 11,2% en los grupos que recibieron 2,5 mg de saxagliptina, 5 mg de saxagliptina y el placebo, respectivamente. Cuando se coadministraron la saxagliptina y la metformina de liberación inmediata a pacientes sin tratamiento previo, la incidencia de diarrea fue del 6,9% en el grupo tratado con 5 mg de saxagliptina + metformina de liberación inmediata y del 7,3% en el grupo que recibió un placebo + metformina de liberación inmediata.

### Hipoglucemia

En los ensayos clínicos de la saxagliptina, las reacciones adversas de hipoglucemia abarcaron todos los casos notificados de hipoglucemia, sin exigir una determinación de la glucemia. La incidencia de hipoglucemia notificada en los grupos tratados con 2,5 mg y 5 mg de saxagliptina fueron del 4,0% y 5,6%, respectivamente, frente al 4,1% con el placebo, cuando se administraron en monoterapia, y del 7,8% y 5,8% frente a 5,0% cuando la saxagliptina se añadió al tratamiento con la metformina de liberación inmediata. Al coadministrar la saxagliptina y la metformina de liberación inmediata a pacientes sin tratamiento previo, la incidencia de hipoglucemia fue del 3,4% en los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina + metformina de liberación inmediata y del 4,0% en los pacientes que recibieron un placebo + metformina de liberación inmediata.

### Reacciones de hipersensibilidad

#### *Saxagliptina*

Según el análisis combinado de 5 estudios hasta la semana 24, se notificaron reacciones adversas relacionadas con hipersensibilidad, tales como urticaria y edema facial, en el 1,5%, 1,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron 2,5 mg de saxagliptina, 5 mg de saxagliptina y un placebo, respectivamente. En los pacientes que recibieron la saxagliptina, ninguna de estas reacciones adversas requirió hospitalización ni fue notificada por los investigadores como potencialmente mortal. En este análisis combinado, un paciente tratado con la saxagliptina interrumpió el tratamiento debido a urticaria generalizada y edema facial.

### Infecciones

#### *Saxagliptina*

Hasta la fecha, la base de datos de ensayos clínicos controlados desenmascarados sobre la saxagliptina incluye 6 casos (0,12%) de tuberculosis entre los 4959 pacientes tratados con la saxagliptina (1,1 por cada 1000 años-paciente), frente a ninguno entre los 2868 pacientes tratados con un fármaco de referencia. Dos de estos seis casos fueron confirmados por análisis de laboratorio. Los casos restantes incluían información limitada o un diagnóstico provisional de tuberculosis. Ninguno de los seis casos ocurrió en Estados Unidos o en Europa occidental. Uno de ellos tuvo lugar en Canadá, en un paciente originario de Indonesia que había visitado recientemente ese país. La duración del tratamiento con la saxagliptina hasta que se notificara la tuberculosis varió de 144 a 929 días. Los recuentos de linfocitos determinados después del tratamiento se situaron sistemáticamente dentro de los límites de referencia en cuatro casos. Un paciente padecía linfopenia antes de comenzar el tratamiento con la saxagliptina, y su estado se mantuvo estable durante todo el tratamiento. El último paciente presentó un recuento de linfocitos aislado inferior al valor normal aproximadamente cuatro meses antes de que se notificara la tuberculosis. No ha habido informes espontáneos de tuberculosis asociada con el uso de la saxagliptina. No se ha establecido la relación causal, y hasta ahora el número

Kombiglyze XR Versión # 11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre de 2010

Código CV.000-620-072.2.0

11/10  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marín  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



de casos es insuficiente para determinar si la tuberculosis se relaciona con el uso de la saxagliptina.

Hasta la fecha, la base de datos de los ensayos clínicos controlados desenmascarados incluye un solo caso potencial de infección oportunista en un paciente tratado con la saxagliptina que desarrolló una salmonelosis mortal, supuestamente transmitida por alimentos, tras aproximadamente 600 días de tratamiento con la saxagliptina. No ha habido informes espontáneos de infecciones oportunistas asociadas con el uso de la saxagliptina.

### Signos vitales

#### *Saxagliptina*

No se observaron cambios de importancia clínica en los signos vitales de los pacientes tratados con la saxagliptina sola o combinada con la metformina.

### Análisis de laboratorio

#### *Recuento absoluto de linfocitos*

#### *Saxagliptina*

Con la saxagliptina se observó una disminución media del recuento absoluto de linfocitos en función de la dosis. En un análisis combinado de cinco estudios clínicos controlados con placebo realizado después de 24 semanas, se observaron disminuciones medias del recuento absoluto de linfocitos de aproximadamente 100 y 120 células/ $\mu$ l con las dosis de 5 mg y 10 mg de saxagliptina, respectivamente, frente al placebo, con respecto a la media inicial de aproximadamente 2200 células/ $\mu$ l. Se observaron efectos similares tras coadministrar 5 mg de saxagliptina y metformina a pacientes sin tratamiento previo, frente a un placebo + metformina. No se observaron diferencias entre el tratamiento con 2,5 mg de saxagliptina y un placebo. La proporción de pacientes que tuvieron un recuento de linfocitos  $\leq$  750 células/ $\mu$ l fue del 0,5%, 1,5%, 1,4% y 0,4% en los grupos tratados con 2,5 mg, 5 mg, 10 mg de saxagliptina y con el placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes no se observaron recidivas con la exposición repetida a la saxagliptina, si bien algunos pacientes presentaron disminuciones recurrentes con la reexposición, lo cual llevó a la interrupción de la saxagliptina. Las disminuciones de los recuentos de linfocitos no se asociaron con reacciones adversas de importancia clínica.

Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones de los recuentos de linfocitos en relación con el placebo. Cuando exista una indicación clínica, como en los casos de infección atípica o prolongada, se debe determinar el recuento de linfocitos. Se desconoce el efecto de la saxagliptina en el recuento de linfocitos de pacientes con alteraciones linfocitarias (p. ej., infección por el virus de inmunodeficiencia humana).

### Plaquetas

#### *Saxagliptina*

La saxagliptina no mostró un efecto de importancia clínica o constante en el recuento plaquetario en los seis ensayos clínicos controlados, con diseño doble ciego, sobre la seguridad y la eficacia.

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisión 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Abdo M. Marquez  
Farmacovigilancia  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



## Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>

### Clorhidrato de metformina

La metformina puede reducir las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda medir cada año los parámetros hematológicos en los pacientes tratados con KOMBIGLYZE XR, y cualquier anomalía aparente debe investigarse y tratarse adecuadamente. [Ver *Advertencias y precauciones* (5.4).]

## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 7.1 Potentes inhibidores de las enzimas CYP3A4/5

#### Saxagliptina

El ketoconazol aumentó significativamente la exposición a la saxagliptina. Se prevén aumentos significativos similares de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina con otros inhibidores potentes de las formas CYP3A4/5 (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). La dosis de saxagliptina debe limitarse a 2,5 mg cuando se coadministre con un inhibidor potente de las formas CYP3A4/5. [Ver *Posología y administración* (2.2) y *Farmacología clínica* (12.3).]

### 7.2 Fármacos catiónicos

#### Clorhidrato de metformina

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado una interacción de este tipo entre la metformina y la cimetidina oral en voluntarios sanos. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto en el caso de la cimetidina), se recomienda vigilar cuidadosamente al paciente y ajustar la dosis de KOMBIGLYZE XR y/o del fármaco interferente en los pacientes que toman fármacos catiónicos que se excretan a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

### 7.3 Uso con otros fármacos

#### Clorhidrato de metformina

Ciertos fármacos pueden predisponer a la hiperglucemia y provocar una pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos a un paciente tratado con KOMBIGLYZE XR, éste debe mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible pérdida del control glucémico. Cuando se interrumpe la administración de dichos fármacos a un paciente tratado con KOMBIGLYZE XR, éste debería mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible hipoglucemia.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Responsable Técnico  
3/42  
Diciembre 2010

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Categoría B de riesgo durante el embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con KOMBIGLYZE XR o sus componentes individuales. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre permiten prever la respuesta en seres humanos, KOMBIGLYZE XR, al igual que otros antidiabéticos, debe usarse durante el embarazo sólo en caso de necesidad absoluta.

La coadministración de saxagliptina y metformina a ratas y conejas gestantes durante el periodo de organogénesis no fue mortal para los embriones ni teratógena en ninguna de las dos especies al examinar dosis que arrojaron exposiciones sistémicas (ABC) de hasta 100 y 10 veces la exposición correspondiente a las dosis máximas recomendadas en seres humanos (DMRH: 5 mg de saxagliptina y 2000 mg de metformina), respectivamente, en ratas, y de hasta 249 y 1,1 veces las DMRH en conejos. En las ratas, los efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a un aumento de la incidencia de costillas onduladas; la toxicidad materna asociada se limitó a disminuciones del peso del 11% al 17% durante el estudio y a reducciones relacionadas del consumo materno de alimentos. En las conejas, la coadministración fue mal tolerada en un subgrupo de madres (12 de 30), provocando muerte, agonía o aborto. Sin embargo, entre las madres que sobrevivieron con camadas evaluables, la toxicidad materna se limitó a reducciones mínimas del peso corporal del día 21 al día 29 de gestación; y los efectos tóxicos en el desarrollo de esas camadas se limitaron a disminuciones del 7% del peso corporal de los fetos y a una baja incidencia de retraso de la osificación del hioides en los fetos.

#### Saxagliptina

Ninguna de las dosis de saxagliptina analizadas fue teratógena en ratas y conejas gestantes durante los períodos de organogénesis. Se observó osificación incompleta de la pelvis, que es una forma de retraso del desarrollo, en ratas tratadas con 240 mg/kg, es decir, una exposición aproximadamente 1503 y 66 veces mayor que la exposición humana a la saxagliptina y al metabolito activo, respectivamente, con la DMRH de 5 mg. Se observaron toxicidad materna y disminución del peso corporal fetal con 7986 y 328 veces la exposición humana a la DMRH de saxagliptina y del metabolito activo, respectivamente. Se produjeron cambios mínimos en el esqueleto de los conejos con una dosis maternotóxica de 200 mg/kg, o aproximadamente 1432 y 992 veces la DMRH.

La administración de saxagliptina a ratas hembras entre el día 6 de la gestación y el día 20 de la lactancia provocó disminuciones del peso corporal de las crías machos y hembras sólo con dosis maternotóxicas (exposiciones  $\geq$  1629 y 53 veces la exposición correspondiente a la DMRH de saxagliptina y de su metabolito activo). No se observó ninguna toxicidad funcional ni del comportamiento en las crías de ratas que recibieron la saxagliptina, cualquiera fuese la dosis.

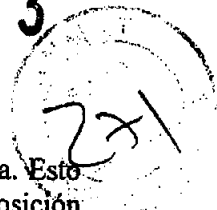
La saxagliptina atraviesa la barrera placentaria y llega al feto tras su administración a ratas gestantes.

Kombiglyze XR Versión#11-1  
 Fuente: Kombiglyze USPI, Revisión de Seguridad  
 Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Dr. M. Marquez  
 Fábrica de Farmacos  
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada





### *Clorhidrato de metformina*

La metformina no fue teratogena en ratas y conejas con dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa aproximadamente 2 y 6 veces, en ratas y conejas respectivamente, la exposición alcanzada tras la administración de la dosis máxima diaria recomendada en seres humanos, que es de 2000 mg, basándose en la superficie corporal. La determinación de las concentraciones fetales demostró que existe una barrera placentaria parcial a la metformina.

### 8.3 Lactancia

No se realizaron estudios en animales con los componentes combinados de KOMBIGLYZE XR durante la lactancia. En estudios sobre los componentes individuales, tanto la saxagliptina como la metformina se secretaron en la leche de ratas. Se desconoce si la saxagliptina o la metformina se secretan en la leche humana. Dado que muchos fármacos se secretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar KOMBIGLYZE XR a mujeres que amamantan.

### 8.4 Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de KOMBIGLYZE XR en pacientes pediátricos.

### 8.5 Uso geriátrico

#### *KOMBIGLYZE XR*

La probabilidad de una disminución de la función renal es mayor en los pacientes de edad avanzada. Dado que la metformina está contraindicada en los pacientes con deficiencia renal, la función renal debe vigilarse de cerca en los ancianos y KOMBIGLYZE XR debe usarse con precaución a medida que aumente la edad. [Ver *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) y Farmacología clínica (12.3).*]

#### *Saxagliptina*

En los seis ensayos clínicos controlados con diseño doble ciego sobre la seguridad y la eficacia de la saxagliptina, 634 (15,3%) de los 4148 pacientes aleatorizados tenían 65 años de edad o más, y 59 (1,4%) 75 años o más. En términos generales, no se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. Si bien esta experiencia clínica no ha revelado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, no puede descartarse la posibilidad de que la sensibilidad sea mayor en algunos ancianos.

### *Clorhidrato de metformina*

Los estudios clínicos controlados sobre la metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si su respuesta era diferente de la de pacientes más jóvenes, aunque otros informes de experiencias clínicas no revelaron diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. Se sabe que la metformina se excreta principalmente por la vía renal, y dado que el riesgo de acidosis láctica es mayor en pacientes con deficiencia renal, KOMBIGLYZE XR debe usarse solamente en pacientes que tienen una función renal normal. Las dosis inicial y de mantenimiento de metformina deben determinarse con prudencia en pacientes de edad avanzada debido a la posible disminución de la función renal en esta población. Todo ajuste de la dosis debe basarse en una evaluación

Kombiglyze XR Versión#11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisión 15/42  
Código CV.000-620-072.2.0

Revisión 15/42  
Farmacología

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

minuciosa de la función renal. [Ver *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.3).*]

## 10. SOBREDOSIS

### *Saxagliptina*

En un ensayo clínico controlado sobre la administración de dosis de hasta 400 mg diarios de saxagliptina una vez al día (80 veces la DMRH) por vía oral a voluntarios sanos durante 2 semanas, no hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis ni efectos de importancia clínica en el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca.

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo apropiado de acuerdo con el estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan por hemodiálisis (23% de la dosis en 4 horas).

### *Clorhidrato de metformina*

Se han producido sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingesta de cantidades superiores a los 50 g. Se notificó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente un 32% de los casos de sobredosis de metformina [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]. La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar el fármaco acumulado cuando se sospecha de una sobredosis de metformina.

**Válido para Argentina:** Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

## 11. DESCRIPCIÓN

Los comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) contienen dos antihiper glucemiantes orales utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2: saxagliptina y clorhidrato de metformina.

### *Saxagliptina*

La saxagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4) que se administra por vía oral.

La denominación química de la saxagliptina monohidrato es: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo monohidrato, o bien, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo hidrato. Su fórmula empírica es C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • H<sub>2</sub>O y su peso molecular es de 333,43. Su fórmula estructural es:

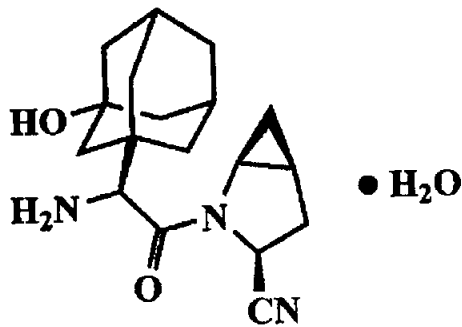
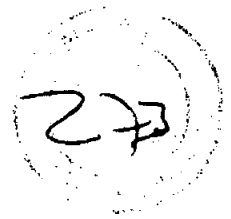
Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Ricardo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

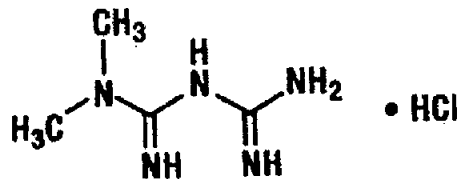
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



La saxagliptina monohidrato es un polvo cristalino no higroscópico de color blanco a amarillo claro o marrón claro. Es bastante soluble en agua a  $24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , poco soluble en acetato de etilo, y soluble en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetona y polietilenglicol 400 (PEG 400).

#### Clorhidrato de metformina

El clorhidrato de metformina (clorhidrato de *N,N*- dimetilimidodicarbonimidamida) es un compuesto cristalino de color blanco a blanquecino cuya fórmula molecular es  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ , con un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina es libremente soluble en agua, poco soluble en alcohol y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El  $\text{pK}_a$  de la metformina es de 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es de 6,68. Su fórmula estructural es:



#### KOMBIGLYZE XR

[Ver FÓRMULA CUALICUANTITATIVA.]

Los componentes biológicamente inertes del comprimido en ocasiones pueden permanecer intactos durante el tránsito gastrointestinal y se eliminan en las heces en forma de una masa blanda e hidratada.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

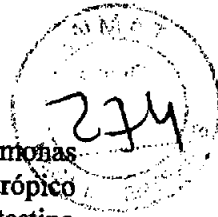
#### KOMBIGLYZE XR

KOMBIGLYZE XR combina dos antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: la saxagliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4), y el clorhidrato de metformina, una biguanida.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
 Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado por el Comité de Farmacéutico  
 Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Encargado Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada



### *Saxagliptina*

En respuesta a las comidas, se produce un aumento de las concentraciones de hormonas incretinas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) que son liberados en el torrente sanguíneo desde el intestino delgado. Estas hormonas provocan la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas en forma dependiente de la glucosa, pero son inactivadas por la enzima DPP4 en cuestión de minutos. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo cual disminuye la producción hepática de glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2 son reducidas las concentraciones de GLP-1, pero se mantiene la respuesta de la insulina al GLP-1. La saxagliptina es un inhibidor competitivo de la DPP4 que retrasa la inactivación de las hormonas incretinas y, en consecuencia, aumenta sus concentraciones en el torrente sanguíneo y reduce la glucemia en ayunas y posprandial en forma dependiente de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2.

### *Clorhidrato de metformina*

La metformina mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, ya que disminuye tanto la glucemia basal como la posprandial. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos sanos, salvo en circunstancias excepcionales [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*] y tampoco provoca hiperinsulinemia. El tratamiento con la metformina no altera la secreción de insulina, aunque de hecho pueden disminuir las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día.

## 12.2 Farmacodinamia

### *Saxagliptina*

En los pacientes con diabetes tipo 2, la administración de saxagliptina inhibe la actividad de la enzima DPP4 durante un período de 24 horas. Tras una carga de glucosa por vía oral o una comida, esta inhibición de la DPP4 provocó un incremento de 2 a 3 veces de las concentraciones circulantes de GLP-1 y GIP activos, disminuyó las concentraciones de glucagón y aumentó la secreción de insulina dependiente de la glucosa por parte de las células beta pancreáticas. La elevación de las concentraciones de insulina y la reducción de las de glucagón se asociaron con una disminución de la glucemia en ayunas y con una menor fluctuación de la glucemia tras una carga de glucosa por vía oral o una comida.

### **Electrofisiología cardíaca**

#### *Saxagliptina*

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de 4 períodos, que utilizó la moxifloxacina como fármaco de referencia y en el que participaron 40 voluntarios sanos, la saxagliptina no se asoció con una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc ni de la frecuencia cardíaca con dosis diarias de hasta 40 mg (8 veces la DMRH).

Kombiglyze XR Versión#11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisión

Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Adolfo M. Marquez

Farmacéutico

Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico  
2010

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

MARIA BELEN PONT

Apoderada

## 12.3 Farmacocinética

### KOMBIGLYZE XR

La bioequivalencia de KOMBIGLYZE XR y los efectos de los alimentos se caracterizaron usando una dieta hipocalórica de 324 kcal compuesta por un 11,1% de proteínas, un 10,5% de lípidos y un 78,4% de hidratos de carbono. Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos de la combinación de KOMBIGLYZE XR son bioequivalentes a la coadministración, en estado posprandial, de las dosis correspondientes de saxagliptina (ONGLYZA®) y clorhidrato de metformina de liberación prolongada en comprimidos individuales.

#### Saxagliptina

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo, 5-hidroxisaxagliptina, fue similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores de  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y ABC (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo) de la saxagliptina y de su metabolito activo, aumentaron proporcionalmente a la dosis entre 2,5 y 400 mg. Después de la administración de una dosis oral única de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, la media de los valores del ABC de la saxagliptina y de su metabolito activo fue de 78 ng·h/ml y 214 ng·h/ml, respectivamente, mientras que la  $C_{max}$  correspondiente fue de 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. La variabilidad media (CV [%]) de los valores de ABC y  $C_{max}$  de la saxagliptina y su metabolito activo fue inferior al 25%.

No se observó una acumulación apreciable de la saxagliptina o de su metabolito activo con la administración repetida de una dosis diaria, con ninguna dosis. La depuración de la saxagliptina y de su metabolito activo no dependió ni de la dosis ni del tiempo durante 14 días de administración de una dosis diaria de saxagliptina de 2,5 mg a 400 mg.

#### Clorhidrato de metformina

La mediana del tiempo para alcanzar la  $C_{max}$  de la metformina de liberación prolongada es de 7 horas, pudiendo variar de 4 a 8 horas. En el estado de equilibrio, el ABC y la  $C_{max}$  aumentan de manera menos que proporcional a la dosis de metformina de liberación prolongada entre 500 y 2000 mg. Tras la administración repetida de metformina de liberación prolongada, la metformina no se acumuló en el plasma. La metformina se excreta en forma intacta en la orina y no se metaboliza en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas de metformina tras la administración de los comprimidos de liberación prolongada son aproximadamente un 20% más bajas que las que se obtienen tras la administración de la misma dosis en comprimidos de liberación inmediata, mientras que el grado de absorción (determinado por el ABC) es similar entre los comprimidos de liberación inmediata y los de liberación prolongada.

### Absorción

#### Saxagliptina

La mediana del tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) tras la administración de la dosis de 5 mg una vez al día fue de 2 horas en el caso de la saxagliptina y de 4 horas en el caso de su metabolito activo. La administración junto con una comida rica en grasas provocó un aumento del  $T_{max}$  de la saxagliptina de aproximadamente 20 minutos, frente a la administración en ayunas. Se observó un aumento del 27% del ABC de la saxagliptina al

Kombiglyze XR Versión#11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado por Adolfo M. Pont, Farmacéutico, 2010

Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Pont  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Aprobada

tomarla con una comida, en comparación con la administración en ayunas. La saxagliptina puede tomarse con alimentos o sin ellos. Los alimentos no ejercen un efecto significativo en la farmacocinética de la saxagliptina cuando se administra en forma de comprimidos KOMBIGLYZE XR.

#### *Clorhidrato de metformina*

Tras una dosis oral única de metformina de liberación prolongada, la mediana del tiempo para alcanzar la  $C_{max}$  es de 7 horas, pudiendo variar entre 4 y 8 horas. Si bien el grado de absorción de la metformina (medido por el ABC) aumentó aproximadamente un 50% tras la administración del comprimido de liberación prolongada junto con los alimentos, éstos no tuvieron ningún efecto en la  $C_{max}$  ni el  $T_{max}$  de la metformina. Las comidas tanto ricas como pobres en grasas tuvieron el mismo efecto en la farmacocinética de la metformina de liberación prolongada. Los alimentos no ejercen un efecto significativo en la farmacocinética de la metformina cuando se administra en forma de comprimidos combinados de KOMBIGLYZE XR.

#### **Distribución**

##### *Saxagliptina*

*In vitro*, la saxagliptina y su metabolito activo se unen a las proteínas séricas humanas de manera insignificante. Por lo tanto, las variaciones de las concentraciones de proteínas sanguíneas que se observan en distintas enfermedades (como en la deficiencia renal o hepática) normalmente no alterarán la farmacocinética de la saxagliptina.

##### *Clorhidrato de metformina*

No se han realizado estudios de distribución con la metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen de distribución aparente (V/F) tras dosis orales únicas de 850 mg de metformina de liberación inmediata fue en promedio de  $654 \pm 358$  litros. La metformina se une en un grado insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, cuya unión a las proteínas sobrepasa el 90%. La metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. Dado que es insignificante la unión de la metformina a las proteínas del plasma, la probabilidad de que produzca interacciones con medicamentos que se unen considerablemente a las proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, es menor que con las sulfonilureas, que se unen considerablemente a las proteínas del suero.

#### **Metabolismo**

##### *Saxagliptina*

El metabolismo de la saxagliptina es mediado principalmente por las formas 3A4/5 del citocromo P450 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina también es un inhibidor de la DPP4, pero con la mitad de la potencia de la saxagliptina. Por lo tanto, los inhibidores e inductores potentes de las formas CYP3A4/5 alterarán la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo. [Ver *Interacciones medicamentosas (7.1)*.]

##### *Clorhidrato de metformina*

Los estudios sobre la administración de dosis intravenosas únicas a sujetos sanos demuestran que la metformina se excreta en forma intacta en la orina y no es objeto de metabolismo en el hígado (no se identificaron metabolitos en seres humanos) ni de excreción biliar.

Kombiglyze XR Versión # 11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Argentina, 20/42  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marchesi  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



No se han realizado estudios de metabolismo con comprimidos de metformina de liberación prolongada.

**Excreción**

*Saxagliptina*

La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras una dosis única de 50 mg de <sup>14</sup>C-saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, de su metabolito activo, y de radiactividad total, respectivamente. La media de la depuración renal de la saxagliptina (~230 ml/min) fue mayor que la media de la velocidad de filtración glomerular estimada (~120 ml/min), lo que indica un cierto grado de excreción renal activa. El 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y representó la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o del fármaco que no se absorbió en el tracto gastrointestinal. Tras la administración de una dosis oral única de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, la vida media terminal plasmática (t<sub>1/2</sub>) de la saxagliptina y de su metabolito activo fue en promedio de 2,5 y 3,1 horas, respectivamente.

*Clorhidrato de metformina*

La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de alrededor de 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que indica que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

**Poblaciones específicas**

*Deficiencia renal*

*KOMBIGLYZE XR*

En pacientes con deterioro de la función renal (según la medición de la depuración de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga, y la depuración renal disminuye proporcionalmente a la reducción de la depuración de creatinina. El uso de la metformina en pacientes con deficiencia renal aumenta el riesgo de acidosis láctica. Dado que KOMBIGLYZE XR contiene metformina, está contraindicado en pacientes con deficiencia renal [ver *Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.2)*].

*Deficiencia hepática*

No se han realizado estudios sobre la farmacocinética de la metformina en pacientes con deficiencia hepática. El uso de la metformina en estos pacientes se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. Dado que KOMBIGLYZE XR contiene metformina, no se recomienda en pacientes con deficiencia hepática [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

*Índice de masa corporal*

*Saxagliptina*

No es necesario ajustar la dosis en función del índice de masa corporal (IMC) puesto que, en el análisis de farmacocinética poblacional, el IMC no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina o de su metabolito activo.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2014  
Código CV.000-620-072.20

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Novas  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

**Sexo****Saxagliptina**

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. No se observaron diferencias de farmacocinética de la saxagliptina entre varones y mujeres. La exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 25% mayor en las mujeres que en los varones, pero es poco probable que esta diferencia sea de importancia clínica. En el análisis de farmacocinética poblacional, el sexo no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina y de su metabolito activo.

**Clorhidrato de metformina**

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron de manera significativa entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron en función del sexo (varones=19, mujeres=16). En forma similar, en los estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de la metformina fue comparable entre varones y mujeres.

**Pacientes geriátricos****Saxagliptina**

No se recomienda ajustar la dosis basándose únicamente en la edad. Los sujetos de edad avanzada (65-80 años) tuvieron medias geométricas de los valores de  $C_{max}$  y ABC de la saxagliptina un 23% y un 59% más elevadas, respectivamente, que los sujetos jóvenes (18-40 años). Las diferencias de farmacocinética del metabolito activo entre los sujetos de edad avanzada y los jóvenes reflejaron en general las diferencias observadas en la farmacocinética de la saxagliptina. Las diferencias de farmacocinética de la saxagliptina y del metabolito activo entre sujetos jóvenes y sujetos de edad avanzada se deben probablemente a varios factores, entre ellos la disminución de la función renal y de la capacidad metabólica a medida que aumenta la edad. En el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina o de su metabolito activo.

**Clorhidrato de metformina**

Los resultados limitados de estudios controlados sobre la farmacocinética de la metformina en sujetos sanos de edad avanzada indican que, en comparación con sujetos jóvenes sanos, disminuye la depuración plasmática total de la metformina, se prolonga la vida media y aumenta la  $C_{max}$ . A partir de estos datos, se deduce que las variaciones farmacocinéticas de la metformina con el avance de la edad se deben principalmente a un cambio de la función renal.

El tratamiento con KOMBIGLYZE XR no debe iniciarse en ningún paciente, cualquiera que sea su edad, sin antes comprobar que tiene una función renal normal midiendo la depuración de creatinina [ver *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2)].

**Pacientes pediátricos**

No se han demostrado la seguridad y la eficacia de KOMBIGLYZE XR en pacientes pediátricos.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Mery  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



**Raza y origen étnico****Saxagliptina**

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. El análisis de farmacocinética poblacional comparó la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo entre 309 sujetos de raza blanca y 105 sujetos de otras razas (seis grupos raciales). No se detectaron diferencias significativas en la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo entre estas dos poblaciones.

**Clorhidrato de metformina**

No se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de la metformina en función de la raza. En estudios clínicos controlados de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue comparable entre los pacientes de raza blanca (n=249), de raza negra (n=51) y los hispanos (n=24).

**Interacciones medicamentosas**

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas farmacocinéticas con KOMBIGLYZE XR, pero sí existen tales estudios con los componentes individuales, saxagliptina y metformina.

**Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas**

En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su metabolito activo no inhibieron las formas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, ni indujeron las formas CYP1A2, 2B6, 2C9 ó 3A4. Por lo tanto, la saxagliptina normalmente no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas. La saxagliptina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor ni un inductor significativo de la P-gp.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

23/42

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

*Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas*

**Tabla 3: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la saxagliptina y a la 5-hidroxi-saxagliptina**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1,00		
				ABC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
<b>No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:</b>					
Metformina	1000 mg	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0,98 0,99	0,79 0,88
Gliburida	5 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0,98 ND	1,08 ND
Pioglitazona <sup>‡</sup>	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 v/d durante 5 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1,11 ND	1,11 ND
Digoxina	0,25 mg cada 6 h el primer día, luego cada 12 h el segundo día, luego una vez al día durante 5 días	10 mg 1 v/d durante 7 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1,05 1,06	0,99 1,02
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg 1 v/d durante 4 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1,12 1,02	1,21 1,08
Diltiazem	360 mg (acción prolongada) una vez al día durante 9 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	2,09 0,66	1,63 0,57
Rifampicina	600 mg una vez al día durante 6 días	5 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0,24 1,03	0,47 1,39
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1,13 ND	0,98 ND
Hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio + simeticona	hidróxido de aluminio: 2400 mg hidróxido de magnesio: 2400 mg simeticona: 240 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0,97 ND	0,74 ND
Famotidina	40 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1,03 ND	1,14 ND
<b>Limitar la dosis de KOMBIGLYZE XR a 2,5 mg/1000 mg una vez al día en caso de coadministración con potentes inhibidores de las formas CYP3A4/5:</b>					
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	2,45 0,12	1,62 0,05
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 7 días	20 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	3,67 ND	2,44 ND

\* Dosis única, salvo indicación contraria.

<sup>†</sup> ABC = ABC<sub>0</sub> en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC<sub>n</sub> en el caso de los fármacos administrados en dosis múltiples.

<sup>‡</sup> Se excluyeron los resultados de un sujeto.

ND = no se determinó; 1 v/d = una vez al día; h = horas

Kombiglyze XR Versión #11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en 2010

Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. B. Marquez  
Farmaco 2010  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARLA BELEN PONT  
Apoderada

280

Tabla 4: Efecto de la saxagliptina en la exposición sistémica a los fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin la saxagliptina) Ningún efecto = 1,00		
				ABC†	C <sub>max</sub>
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1,20	1,09
Gliburida	5 mg	10 mg	gliburida	1,06	1,16
Pioglitazona‡	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 v/d durante 5 días	pioglitazona hidroxi-pioglitazona	1,08 ND	1,14 ND
Digoxina	0,25 mg cada 6 h el primer día, luego cada 12 h el segundo día, luego una vez al día durante 5 días	10 mg 1 v/d durante 7 días	digoxina	1,06	1,09
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg 1 v/d durante 4 días	simvastatina metabolito ácido de la simvastatina	1,04 1,16	0,88 1,00
Diltiazem	360 mg (acción prolongada) una vez al día durante 9 días	10 mg	diltiazem	1,10	1,16
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	ketoconazol	0,87	0,84

\* Dosis única, salvo indicación contraria.

† ABC = ABC<sub>∞</sub> en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC<sub>t</sub> en el caso de los fármacos administrados en dosis múltiples.

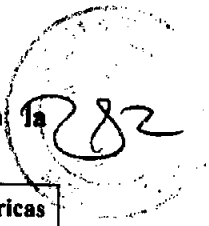
‡ Los resultados incluyen a todos los sujetos.

ND = no se determinó; 1 v/d = una vez al día; h = horas

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2012  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Apoderada M. Marquez  
 Co-Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada



**Tabla 5: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la metformina en plasma**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1,00		
				ABC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
<b>No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:</b>					
Gliburida	5 mg	850 mg	metformina	0,91 <sup>‡</sup>	0,93 <sup>‡</sup>
Furosemida	40 mg	850 mg	metformina	1,09 <sup>‡</sup>	1,22 <sup>‡</sup>
Nifedipina	10 mg	850 mg	metformina	1,16	1,21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformina	0,90	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	metformina	1,05 <sup>‡</sup>	1,07 <sup>‡</sup>
<b>Los fármacos catiónicos eliminados por secreción tubular renal pueden reducir la eliminación de la metformina: usarlos con precaución. [Ver Advertencias y precauciones (5.9) e Interacciones medicamentosas (7.2).]</b>					
Cimetidina	400 mg	850 mg	metformina	1,40	1,61

\* La metformina y todos los demás fármacos se administraron en dosis únicas.  
<sup>†</sup> ABC = ABC<sub>∞</sub>  
<sup>‡</sup> Relación de medias aritméticas

**Tabla 6: Efecto de la metformina en la exposición sistémica a los fármacos coadministrados**

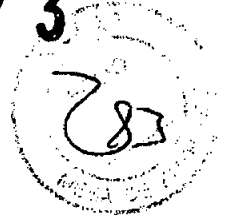
Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformina*	Relación de medias geométricas (con / sin la metformina) Ningún efecto = 1,00		
				AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
<b>No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:</b>					
Gliburida	5 mg	850 mg	gliburida	0,78 <sup>‡</sup>	0,63 <sup>‡</sup>
Furosemida	40 mg	850 mg	furosemida	0,87 <sup>‡</sup>	0,69 <sup>‡</sup>
Nifedipina	10 mg	850 mg	nifedipina	1,10 <sup>§</sup>	1,08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1,01 <sup>§</sup>	1,02
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	ibuprofeno	0,97 <sup>¶</sup>	1,01 <sup>¶</sup>
Cimetidina	400 mg	850 mg	cimetidina	0,95 <sup>§</sup>	1,01

\* La metformina y todos los demás fármacos se administraron en dosis únicas.  
<sup>†</sup> ABC = ABC<sub>∞</sub> salvo indicación contraria  
<sup>‡</sup> Relación de medias aritméticas, valor de p de la diferencia < 0,05  
<sup>§</sup> ABC = ABC<sub>(0-24 h)</sub>  
<sup>¶</sup> Relación de medias aritméticas

Kombiglyze XR Versión# 11-1  
 Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en el mes de Agosto del mes de Septiembre 2010  
 Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Co-Director Médico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada



### 13. TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 13.1 Poder cancerígeno y mutágeno, deterioro de la fecundidad

##### KOMBIGLYZE XR

No se han realizado estudios en animales para evaluar el poder cancerígeno y mutágeno de KOMBIGLYZE XR y sus efectos en la fecundidad. La siguiente información se basa en los hallazgos realizados en los estudios con la saxagliptina y la metformina por separado.

##### *Saxagliptina*

La saxagliptina no indujo tumores en ratones (50, 250 y 600 mg/kg) ni en ratas (25, 75, 150 y 300 mg/kg) con las dosis más altas evaluadas, que en ratones fueron equivalentes a alrededor de 870 veces (machos) y 1165 veces (hembras) la exposición humana correspondiente a la DMRH de 5 mg al día, y en ratas, de aproximadamente 355 veces (machos) y 2217 veces (hembras) la exposición correspondiente a la DMRH.

La saxagliptina no tuvo efectos mutágenos ni clastógenos, con activación metabólica o sin ella, en un ensayo de mutación bacteriana de Ames *in vitro*, un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos primarios, un ensayo de micronúcleos *in vivo* oral en ratas, un estudio oral de reparación de ADN *in vivo* en ratas y un estudio oral citogenético *in vivo / in vitro* en linfocitos de sangre periférica en ratas. El metabolito activo no tuvo efectos mutágenos en un ensayo de mutación bacteriana de Ames *in vitro*.

En un estudio de fecundidad en ratas, los machos recibieron dosis orales por sonda esofágica durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta la fecha programada del sacrificio (aproximadamente 4 semanas en total), mientras que las hembras recibieron dosis orales por sonda esofágica durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el séptimo día de la gestación. No se observaron efectos adversos en la fecundidad con exposiciones de alrededor de 603 veces (machos) y 776 veces (hembras) la exposición correspondiente a la DMRH. Las dosis más altas que produjeron efectos maternotóxicos también aumentaron la reabsorción fetal (aproximadamente 2069 y 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH). Se observaron efectos adicionales en el ciclo del estro, la fecundidad, la ovulación y la implantación con aproximadamente 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH.

##### *Clorhidrato de metformina*

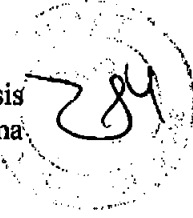
Se realizaron estudios del poder cancerígeno a largo plazo en ratas (duración de la administración de 104 semanas) y en ratones (duración de la administración de 91 semanas) con dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día inclusive, respectivamente. Estas dosis equivalen a aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2000 mg, basándose en la superficie corporal. No se encontraron signos de un poder cancerígeno de la metformina en ratones machos y hembras. Tampoco se observó un potencial tumorígeno de la metformina en ratas machos. Sin embargo, aumentó la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en las ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

No se encontraron indicios de un poder mutágeno de la metformina en los siguientes ensayos *in vitro*: ensayo de Ames (*S. typhimurium*), ensayo de mutaciones genéticas (células de linfoma de ratón) y ensayo de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados del ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marín  
Farmacéutico  
Coordinador Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



La metformina no afectó la fecundidad de ratas machos o hembras al administrarse en dosis máximas de 600 mg/kg/día, que equivalen a aproximadamente 3 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos basándose en la superficie corporal.

**13.2 Toxicología animal**

*Saxagliptina*

La saxagliptina produjo cambios adversos en la piel de las extremidades de macacos (costras y/o ulceración de colas, dedos, escroto y/o nariz). Las lesiones cutáneas fueron reversibles con  $\geq 20$  veces la DMRH pero, en algunos casos, fueron irreversibles y necrosantes con exposiciones más altas. No se observaron cambios adversos en la piel con exposiciones similares (1-3 veces) a la DMRH de 5 mg. En los ensayos clínicos de la saxagliptina en seres humanos no se han hecho observaciones relacionadas con las lesiones cutáneas detectadas en los monos.

**14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

No se han realizado estudios clínicos de eficacia o seguridad con KOMBIGLYZE XR para caracterizar su efecto de reducción de la hemoglobina A1c (A1C). Si bien se ha demostrado la bioequivalencia entre KOMBIGLYZE XR y los comprimidos de saxagliptina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada coadministrados, no se han realizado estudios de biodisponibilidad relativa entre KOMBIGLYZE XR y los comprimidos de saxagliptina y clorhidrato de metformina de liberación inmediata coadministrados. Los comprimidos de clorhidrato de metformina de liberación prolongada y los de liberación inmediata presentan grados de absorción similares (determinados por el ABC), mientras que las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas tras la administración de los comprimidos de liberación prolongada son aproximadamente 20% más bajas que después de la administración de la misma dosis en comprimidos de liberación inmediata.

La coadministración de saxagliptina y metformina de liberación inmediata se investigó en pacientes con diabetes tipo 2 que no habían logrado un control adecuado con la metformina sola y en pacientes no tratados anteriormente en quienes no bastaban la dieta y el ejercicio. El tratamiento con saxagliptina por la mañana más comprimidos de metformina de liberación inmediata (todas las dosis) produjo mejorías clínicamente importantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (A1C), la glucemia en ayunas (GA) y la glucemia posprandial (GPP) de 2 horas en una prueba convencional de tolerancia a la glucosa oral en comparación con el grupo de control. Se observaron reducciones de la A1C en todos los subgrupos, incluidos aquellos basados en el sexo, la edad, la raza y el valor inicial del IMC.

La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron la saxagliptina en combinación con la metformina de liberación inmediata fue similar a la de los grupos que recibieron la metformina de liberación inmediata sola. La combinación de saxagliptina más metformina de liberación inmediata no se asoció con cambios significativos de las concentraciones séricas de lípidos en ayunas frente a los valores iniciales, comparada con la metformina sola.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas, los pacientes tratados con 500 mg de metformina de liberación inmediata dos veces al día durante un período mínimo de 8 semanas fueron distribuidos al azar en tres grupos: un grupo siguió recibiendo 500 mg de metformina de liberación inmediata dos veces al día y los otros dos grupos recibieron 1000 mg una vez al

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Lombardi  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARÍA BELEN PONT  
Apoderada

día o 1500 mg una vez al día, respectivamente, de metformina de liberación prolongada. La variación media de la A1C entre el valor inicial y la semana 24 fue del 0,1% (intervalo de confianza del 95%: 0% - 0,3%) en el grupo de la metformina de liberación inmediata, del 0,3% (intervalo de confianza del 95%: 0,1% - 0,4%) en el grupo tratado con 1000 mg de metformina de liberación prolongada, y del 0,1% (intervalo de confianza del 95%: 0% - 0,3%) en el grupo tratado con 1500 mg de metformina de liberación prolongada. Los resultados de este ensayo indican que los pacientes tratados con la metformina de liberación inmediata pueden cambiar sin peligro a la metformina de liberación prolongada una vez al día, utilizando la misma dosis diaria total de hasta 2000 mg. Tras el cambio de la metformina de liberación inmediata a la metformina de liberación prolongada, el control glucémico debe vigilarse de cerca ajustando la dosis según las necesidades.

#### Administración de la saxagliptina por la mañana y por la noche

Se llevó a cabo un estudio de 24 semanas sobre la monoterapia a fin de evaluar distintos regímenes posológicos de la saxagliptina. Pacientes no tratados anteriormente con diabetes mal controlada (A1C entre  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) participaron en un período de preinclusión de 2 semanas con diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Un total de 365 pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos de tratamiento: 2,5 mg de saxagliptina cada mañana, 5 mg cada mañana, 2,5 mg con un posible aumento a 5 mg cada mañana, 5 mg cada noche, o un placebo. Los pacientes que no alcanzaban objetivos glucémicos específicos durante el estudio recibían un tratamiento de rescate con metformina además del placebo o de la saxagliptina; el número de pacientes aleatorizados por grupo de tratamiento se situó entre 71 y 74.

El tratamiento con 5 mg de saxagliptina cada mañana o 5 mg cada noche produjo mejoras significativas de la A1C frente al placebo (reducciones medias tras la corrección del efecto placebo de -0,4% y -0,3%, respectivamente).

#### **14.1 Coadministración de la saxagliptina con la metformina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo**

Un total de 1306 pacientes con diabetes tipo 2 no tratados anteriormente participaron en este ensayo de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con un fármaco de referencia, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina coadministrada con la metformina de liberación inmediata a pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C  $\geq 8\%$  a  $\leq 12\%$ ) con dieta y ejercicio solamente. Uno de los criterios de admisión de este estudio fue que los pacientes no hubieran recibido un tratamiento previo.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un período de preinclusión de 1 semana con diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Los pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes cuatro grupos de tratamiento: 5 mg de saxagliptina + 500 mg de metformina de liberación inmediata, 10 mg de saxagliptina + 500 mg de metformina de liberación inmediata, 10 mg de saxagliptina + placebo, o 500 mg de metformina de liberación inmediata + placebo (la dosis recomendada máxima aprobada de saxagliptina es de 5 mg al día, y la dosis de 10 mg al día no ofrece una mayor eficacia que la de 5 mg al día). La saxagliptina se administró una vez al día. En los 3 grupos de tratamiento que recibieron la metformina de liberación inmediata, la dosis se aumentó progresivamente cada semana por incrementos de 500 mg al día, según la tolerabilidad, hasta un máximo de 2000 mg diarios en función de la GA. Los pacientes que no cumplieron determinados

Kombiglyze XR Versión#11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.  
Adolfo M. Lopez  
Farmacéutico  
Coordinador Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

objetivos de glucemia durante este estudio recibieron la pioglitazona como tratamiento complementario de rescate.

La coadministración de 5 mg de saxagliptina más metformina de liberación inmediata produjo mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con el placebo más metformina de liberación inmediata (Tabla 7).

**Tabla 7: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un ensayo controlado con placebo sobre la coadministración de saxagliptina y metformina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo\***

Parámetro de eficacia	5 mg de saxagliptina + metformina N = 320	Placebo + metformina N = 328
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 306</b>	<b>N = 313</b>
Valor inicial (media)	9,4	9,4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-2,5	-2,0
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada†)	-0,5‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,7; -0,4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C < 7%	60%§ (185/307)	41% (129/314)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N = 315</b>	<b>N = 320</b>
Valor inicial (media)	199	199
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-60	-47
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada†)	-13§	
Intervalo de confianza del 95%	(-19, -6)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N=146</b>	<b>N=141</b>
Valor inicial (media)	340	355
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-138	-97
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada†)	-41§	
Intervalo de confianza del 95%	(-57, -25)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en los pacientes que necesitaron rescate.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de  $p < 0,0001$  en comparación con el placebo + metformina

§ Valor de  $p < 0,05$  en comparación con el placebo + metformina

#### 14.2 Adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata

Un total de 743 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este ensayo de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de la saxagliptina en combinación con la metformina de liberación inmediata en pacientes que no

Kombiglyze XR Versión #11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



habían conseguido un control adecuado de la glucemia ( $A1C \geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) con la metformina sola. Para poder participar en el estudio, los pacientes debían haber recibido una dosis estable de metformina (de 1500 mg a 2550 mg al día) como mínimo durante 8 semanas.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un período de preinclusión de 2 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Durante este período y durante todo el estudio, los pacientes recibieron la dosis de metformina de liberación inmediata asignada antes del estudio, de hasta 2500 mg al día. Después del período de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de saxagliptina o placebo, además de su actual dosis de metformina de liberación inmediata sin enmascaramiento (la dosis recomendada máxima aprobada de saxagliptina es de 5 mg al día, y la dosis de 10 mg al día no ofrece una mayor eficacia que la de 5 mg al día). Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante el estudio recibieron un tratamiento de rescate con pioglitazona además de los medicamentos del estudio. No se permitió ajustar la dosis de saxagliptina y de metformina de liberación inmediata.

La adición de 2,5 mg y 5 mg de saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata produjo mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con la adición de un placebo a la metformina de liberación inmediata (Tabla 8). La Figura 1 muestra las medias de las variaciones de A1C con respecto a los valores iniciales en función del tiempo y al alcanzarse el punto final del estudio. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento por falta de control de la glucemia o que recibieron un tratamiento de rescate por cumplir los criterios previamente especificados de glucemia fue del 15% en el grupo tratado con 2,5 mg de saxagliptina más metformina de liberación inmediata, del 13% en el grupo tratado con 5 mg de saxagliptina más metformina de liberación inmediata y del 27% en el grupo tratado con placebo más metformina de liberación inmediata.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

31/42

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada.

**Tabla 8: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata\***

Parámetro de eficacia	2,5 mg de saxagliptina + metformina N = 192	5 mg de saxagliptina + metformina N = 191	Placebo + metformina N = 179
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	N = 186	N = 186	N = 175
Valor inicial (media)	8,1	8,1	8,1
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-0,6	-0,7	+0,1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡)	-0,7‡	-0,8‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,9; -0,5)	(-1,0; -0,6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	37%§ (69/186)	44%§ (81/186)	17% (29/175)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	N = 188	N = 187	N = 176
Valor inicial (media)	174	179	175
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-14	-22	+1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡)	-16§	-23§	
Intervalo de confianza del 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	N = 155	N=155	N=135
Valor inicial (media)	294	296	295
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-62	-58	-18
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡)	-44§	-40§	
Intervalo de confianza del 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en pacientes que necesitaron rescate.

† Medía de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de  $p < 0,0001$  en comparación con el placebo + metformina

§ Valor de  $p < 0,05$  en comparación con el placebo + metformina

Kombiglyze XR Versión # 11-1

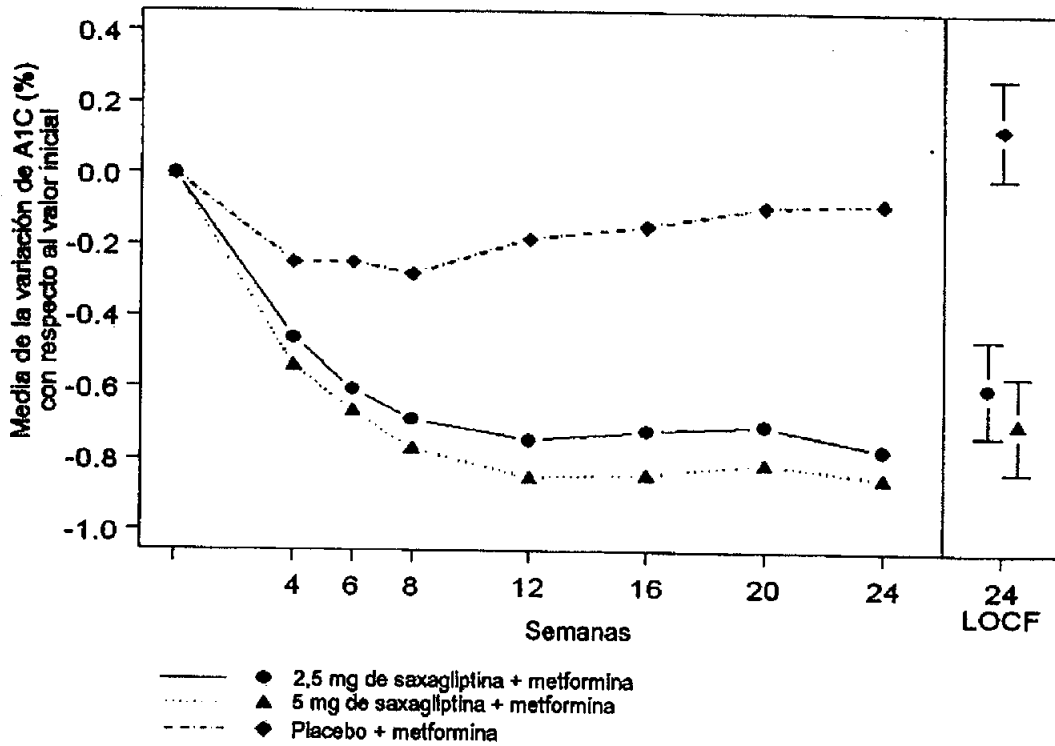
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre de 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
32/92 Farmacéutico  
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

5873

Figura 1: Media de la variación de la A1C con respecto al valor inicial en un estudio controlado con placebo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata\*



\* Incluye a los pacientes en los que se obtuvieron un valor inicial y un valor en la semana 24. La semana 24 (método LOCF) incluye la población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio antes del tratamiento de rescate con la pioglitazona, en pacientes que necesitaron tal rescate. La media de la variación con respecto al valor inicial se ajustó en función del valor inicial.

## 16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### Presentación

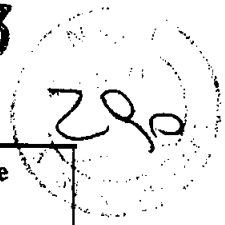
Los comprimidos KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) llevan marcas en ambos lados. Las diferentes dosis farmacéuticas existentes figuran en la Tabla 9.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. Marquez  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

Kombiglyze XR Versión #11-1  
 Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
 Código CV.000-620-072.2.0

33/42

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada



**Tabla 9: Presentaciones de los comprimidos KOMBIGLYZE XR**

Concentración del comprimido (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada)	Comprimido recubierto Color/forma	Inscripción en el comprimido	Tamaño del envase
5 mg / 500 mg	marrón claro a marrón, biconvexo, con forma de cápsula	"5/500" en una cara y "4221" en el reverso, en tinta de color azul	Caja con 14 ó 28 comprimidos recubiertos
5 mg / 1000 mg	rosado, biconvexo, con forma de cápsula	"5/1000" en una cara y "4223" en el reverso, en tinta de color azul	Caja con 14 ó 28 comprimidos recubiertos
2,5 mg / 1000 mg	amarillo pálido a amarillo claro, biconvexo, con forma de cápsula	"2,5/1000" en una cara y "4222" en el reverso, en tinta de color azul	Caja con 28 ó 56 comprimidos recubiertos

Es posible que ciertas concentraciones no estén disponibles en todos los países.

#### Almacenamiento y manipulación

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.

### 17. INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

#### 17.1 Instrucciones

Los pacientes deben recibir información sobre los riesgos y beneficios potenciales de KOMBIGLYZE XR y de otras opciones terapéuticas existentes. Los pacientes también deben conocer la importancia de cumplir las instrucciones sobre la dieta, de una actividad física regular, del control periódico de la glucemia y de la hemoglobina A1C, de la detección y el manejo de la hipoglucemia y la hiperglucemia, y de las complicaciones de la diabetes. Los pacientes deben saber que, durante los períodos de estrés debidos a fiebre, traumatismo, infección o cirugía, las necesidades de medicación pueden cambiar, por lo que deben acudir al médico sin demora.

Deben explicarse a los pacientes los riesgos de la acidosis láctica que conlleva la metformina, sus síntomas y las afecciones que predisponen a su desarrollo, tal como se explica en el apartado *Advertencias y precauciones (5.1)*. Debe informarse a los pacientes que interrumpan el tratamiento con KOMBIGLYZE XR de inmediato y que avisen sin demora a su médico si presentan hiperventilación inexplicable, mialgias, malestar general, somnolencia inusual, mareos, latidos cardíacos lentos o irregulares, sensación de frío (especialmente en las extremidades) u otros síntomas inespecíficos. Los síntomas gastrointestinales son frecuentes al principio del tratamiento con la metformina y pueden producirse al inicio del tratamiento con KOMBIGLYZE XR; no obstante, los pacientes deben consultar a su médico si desarrollan síntomas inexplicables. Si aparecen síntomas gastrointestinales después de la

Kombiglyze XR Versión # 11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado por el Comité de Asesoramiento Farmacológico

Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 María Belén Pont  
 Farmacéutica  
 Co-Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

estabilización, es poco probable que se relacionen con el fármaco; sin embargo, la aparición de síntomas justifica una evaluación para determinar si se deben a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol en exceso durante el tratamiento con KOMBIGLYZE XR.

Los pacientes deben conocer la importancia de someterse a estudios regulares de la función renal y de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con KOMBIGLYZE XR.

Los pacientes deben saber que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar al añadir KOMBIGLYZE XR a un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea).

Se debe informar a los pacientes que el comprimido de KOMBIGLYZE XR debe tomarse entero, sin triturarlo ni masticarlo, y que los ingredientes inactivos en ocasiones pueden ser eliminados en las heces en forma de una masa blanda parecida al comprimido original.

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis de KOMBIGLYZE XR, deben tomar la siguiente dosis según lo prescrito, a menos que su médico les haya dado instrucciones distintas. Debe señalárseles que no deben tomar una dosis adicional al día siguiente.

Los médicos deben indicar a sus pacientes que lean el Prospecto para el Paciente antes de comenzar a tomar KOMBIGLYZE XR y que lo vuelvan a leer cada vez que renueven la receta, y que informen a su médico si desarrollan algún síntoma inusual o si persiste o empeora algún síntoma existente.

ONGLYZA™ es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Hecho/Fabricado en EEUU por:  
Bristol-Myers Squibb Company  
4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por:  
Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca

KOMBIGLYZE™ es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

[SAP # TBD]

Iss [Mes 20XX]

Basado en la Información de Prescripción aprobada en los Estados Unidos, de noviembre de 2010.

**Válido para Argentina:** Venta bajo receta - Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

35/42  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Aponderada

3873

Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires. Información Médica: Tel: 0-800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. No:

Fecha de la última revisión:

CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico  
36/42

Kombiglyze XR Versión# 11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### KOMBIGLYZE™ XR

(saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada)

#### Comprimidos recubiertos

Antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que renueve la receta, lea la información dirigida al paciente que se entrega con KOMBIGLYZE XR. Es posible que contenga información nueva. Este prospecto no reemplaza la conversación con su médico acerca de su enfermedad o su tratamiento.

#### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de KOMBIGLYZE XR?

En las personas que toman KOMBIGLYZE XR pueden ocurrir efectos secundarios graves, que incluyen:

**Acidosis láctica:** El clorhidrato de metformina, uno de los principios activos de KOMBIGLYZE XR, puede provocar un efecto secundario raro, pero grave, denominado acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede ser mortal. La acidosis láctica constituye una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

Deje de tomar KOMBIGLYZE XR y llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de acidosis láctica:

- Se siente muy débil y cansado.
- Tiene dolor muscular inusual (anormal).
- Tiene dificultad para respirar.
- Tiene somnolencia inusual o duerme más de lo normal.
- Tiene problemas gástricos o intestinales inexplicables con náuseas y vómitos o diarrea.
- Siente frío, en especial en los brazos y las piernas.
- Siente mareos o aturdimiento.
- Tiene latidos cardíacos lentos o irregulares.

La probabilidad de desarrollar acidosis láctica es mayor si:

- Tiene problemas renales. Los pacientes cuyos riñones no funcionan adecuadamente no deben tomar KOMBIGLYZE XR.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un tratamiento farmacológico.
- Bebe mucho alcohol (consumo muy frecuente o "borracheras" ocasionales).
- Se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede ocurrir si está enfermo y tiene fiebre, vómitos o diarrea. También se puede deshidratar al transpirar mucho con la actividad o el ejercicio físico sin beber suficiente líquido.
- Le hacen radiografías con colorantes o medios de contraste inyectables.
- Se somete a una intervención quirúrgica.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2011  
Código CV.000-620-072.2.0

37142  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Quiroz  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

3873

294

- Sufre un ataque cardíaco, una infección grave o un accidente cerebrovascular.
- Tiene 80 años de edad o más y no le han hecho pruebas de la función renal.

### ¿Qué es KOMBIGLYZE XR?

- KOMBIGLYZE XR es un medicamento que se vende con receta y que contiene saxagliptina y clorhidrato de metformina. KOMBIGLYZE XR se usa junto con la dieta y el ejercicio para controlar los niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia) en adultos con diabetes tipo 2.
- KOMBIGLYZE XR no se dirige a personas con diabetes tipo 1.
- KOMBIGLYZE XR no se dirige a personas con cetoacidosis diabética (elevación de las concentraciones de cetonas en la sangre u orina).

No se sabe si KOMBIGLYZE XR es seguro y eficaz en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### ¿Quién no debe tomar KOMBIGLYZE XR?

No tome KOMBIGLYZE XR si:

- Tiene problemas renales.
- Es alérgico al clorhidrato de metformina o a la saxagliptina contenidas en KOMBIGLYZE XR o a cualquiera de los ingredientes de KOMBIGLYZE XR. La lista completa de ingredientes de KOMBIGLYZE XR figura al final de este prospecto.
- Padece una enfermedad denominada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (elevación de las concentraciones de cetonas en la sangre u orina).
- Va a recibir una inyección de colorantes o medios de contraste para una radiografía o va a someterse a una intervención quirúrgica y no puede comer o beber. En estas situaciones, será necesario suspender el tratamiento con KOMBIGLYZE XR durante un breve período. Pregunte a su médico cuándo debe dejar de tomar KOMBIGLYZE XR y cuándo debe reanudar el tratamiento. Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de KOMBIGLYZE XR?"

### ¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar KOMBIGLYZE XR?

Antes de tomar KOMBIGLYZE XR, informe a su médico si:

- Tiene diabetes tipo 1. KOMBIGLYZE XR no debe utilizarse para tratar la diabetes tipo 1.
- Tiene antecedentes o riesgo de cetoacidosis diabética (concentraciones elevadas de ciertos ácidos llamados cetonas en la sangre u orina). KOMBIGLYZE XR no debe usarse para tratar la cetoacidosis diabética.
- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas cardíacos, lo cual incluye la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Es mayor de 80 años de edad. Los pacientes mayores de 80 años no deben tomar KOMBIGLYZE XR sin que antes se haya comprobado que su función renal es normal.

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

38/42  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



3873



- Bebe alcohol muy frecuentemente o "se emborracha" ocasionalmente.
- Recibe insulina.
- Padece cualquier otra enfermedad.
- Está embarazada o planea embarazarse. No se sabe si KOMBIGLYZE XR es perjudicial para los bebés en gestación. Si está embarazada, hable con su médico acerca de la mejor manera de controlar el nivel de azúcar en la sangre durante su embarazo.
- Está amamantando o planea hacerlo. No se sabe si KOMBIGLYZE XR pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su hijo mientras toma KOMBIGLYZE XR.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Infórmese sobre los medicamentos que toma. Elabore una lista de los que está tomando y muéstrela a su médico y al farmacéutico al comprar un nuevo medicamento.**

KOMBIGLYZE XR puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y viceversa.

Informe a su médico si está por comenzar o suspender algún otro tipo de medicamento, como antibióticos o fármacos para el tratamiento de infecciones por hongos o el VIH/SIDA, porque quizás sea necesario modificar su dosis de KOMBIGLYZE XR.

#### ¿Cómo debo tomar KOMBIGLYZE XR?

- Tome KOMBIGLYZE XR exactamente como le indicó su médico.
- KOMBIGLYZE XR debe tomarse con las comidas para reducir las probabilidades de tener molestias en el estómago.
- Trague los comprimidos de KOMBIGLYZE XR enteros. No los triture, divida ni mastique.
- Es posible que a veces elimine en las heces una masa blanda parecida a los comprimidos KOMBIGLYZE XR.
- Si está expuesto a ciertos tipos de estrés físico como fiebre, traumatismo (por ejemplo, tras un accidente de tránsito), infección o cirugía, podría ser necesario modificar la dosis de su medicamento antidiabético. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de estos problemas.
- Su médico le indicará análisis de sangre para evaluar su función renal antes y durante el tratamiento con KOMBIGLYZE XR.
- Su médico le indicará regularmente análisis de sangre para el control de la diabetes, que incluirán la medición del azúcar en la sangre y de la hemoglobina A1C.
- Siga las instrucciones de su médico para tratar la hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en la sangre). Indique a su médico si le trastorna su bajo nivel de azúcar en la sangre. Ver "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KOMBIGLYZE XR?".
- Controle su nivel de azúcar en la sangre siguiendo las instrucciones de su médico.
- Siga la dieta y el programa de ejercicio que le hayan prescrito durante el tratamiento con KOMBIGLYZE XR.

Kombiglyze XR Versión #11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

39/42  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

29/6

- Si olvida una dosis de KOMBIGLYZE XR, tome la siguiente dosis conforme a la prescripción, a menos que su médico le indique lo contrario. No tome una dosis adicional al día siguiente.
- Si toma demasiado KOMBIGLYZE XR, llame a su médico o al centro local de control de intoxicaciones, o diríjase de inmediato a la sala de urgencias del hospital más cercano.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KOMBIGLYZE XR?**

KOMBIGLYZE XR puede provocar efectos secundarios graves, tales como:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de KOMBIGLYZE XR?”.
- **Bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia).** Si toma KOMBIGLYZE XR junto con otro medicamento que puede reducir el nivel de azúcar en la sangre como las sulfonilureas o la insulina, tendrá más probabilidades de que su nivel de azúcar sea bajo. Informe a su médico si toma otros medicamentos para la diabetes. Si tiene síntomas de un bajo nivel de azúcar en la sangre, mida el nivel y trátelo si es bajo, y luego llame a su médico. Los síntomas de un bajo nivel de azúcar en la sangre incluyen:
  - temblores
  - sudoración
  - latidos cardíacos rápidos
  - cambios de la visión
  - hambre
  - dolores de cabeza
  - trastornos del humor

**Los efectos secundarios frecuentes de KOMBIGLYZE XR son:**

- infección de las vías respiratorias superiores
- constipación o secreción nasal y dolor de garganta
- infección urinaria
- dolores de cabeza
- diarrea
- náuseas y vómitos

Tomar KOMBIGLYZE XR con las comidas puede ayudar a reducir los efectos secundarios gástricos frecuentes de la metformina que suelen ocurrir al principio del tratamiento. Informe a su médico si tiene problemas gástricos inexplicables. Los trastornos gástricos que aparecen más tarde durante el tratamiento pueden ser un signo de una afección más grave.

Informe a su médico si tiene efectos secundarios molestos o persistentes.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de KOMBIGLYZE XR. Para obtener más información, consulte con su médico.

Kombiglyze XR Versión#11-1  
 Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado  
 Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo M. G. Arce  
 Farmacéutico  
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

**¿Cómo debo conservar KOMBIGLYZE XR?**

Conserve KOMBIGLYZE XR a temperatura ambiente a no más de 30 °C.

**Mantenga KOMBIGLYZE XR y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Información general sobre el uso de KOMBIGLYZE XR**

En ocasiones se recetan medicamentos para afecciones que no figuran en el prospecto dirigido al paciente. No utilice KOMBIGLYZE XR para una enfermedad diferente de aquella para la que se le prescribió. No pase KOMBIGLYZE XR a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que el medicamento podría perjudicarlos.

Este prospecto para el paciente resume la información más importante acerca de KOMBIGLYZE XR. Si desea más información sobre KOMBIGLYZE XR, consulte a su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información adicional sobre KOMBIGLYZE XR dirigida a profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los ingredientes de KOMBIGLYZE XR?**

Ingredientes activos: saxagliptina y clorhidrato de metformina.

Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208 y estearato de magnesio.

El comprimido KOMBIGLYZE XR de 5 mg/500 mg también contiene celulosa microcristalina e hipromelosa 2910.

Además, la película de recubrimiento contiene los siguientes excipientes: alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco, óxidos de hierro, laca aluminica azul FD&C #2 (índigo carmín) y esmalte de goma laqueada como sólidos.

**¿Qué es la diabetes tipo 2?**

La diabetes tipo 2 es una afección en la que su organismo no produce suficiente insulina, y la insulina producida no funciona tan bien como debería. Su organismo también puede producir demasiada azúcar. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre pudiendo provocar trastornos médicos graves.

El principal objetivo del tratamiento de la diabetes es reducir el azúcar en la sangre a un nivel normal.

Un alto nivel de azúcar en la sangre puede reducirse por medio de una dieta y ejercicio, y tomando determinados medicamentos, en caso necesario.

Pregunte a su médico cómo evitar, detectar y tratar los bajos niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia), así como los altos niveles (hiperglucemia), y sobre los trastornos que puede ocasionar la diabetes.

ONGLYZA™ es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

Kombiglyze XR Versión #11-1

Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en 2010

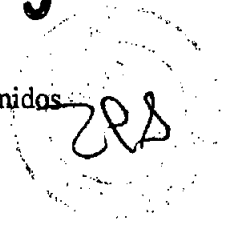
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Kiehl  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

3873

KOMBIGLYZE XR (saxagliptina y metformina HCl de liberación prolongada) Comprimidos Recubiertos



**CONSULTE A SU MÉDICO**

Hecho/Fabricado en EEUU por:  
Bristol-Myers Squibb Company  
4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620

Copromocionado por:  
Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca

**KOMBIGLYZE™** es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

[SAP # TBD]

Iss [Mes 20XX]

Basado en la Información de Prescripción aprobada en los Estados Unidos, de noviembre de 2010.

CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

42/42

Kombiglyze XR Versión#11-1  
Fuente: Kombiglyze USPI, Revisado en Noviembre 2010  
Código CV.000-620-072.2.0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada